



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0014488
(43) 공개일자 2015년02월06일

- (51) 국제특허분류(Int. C1.)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61K 31/435* (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7034475
- (22) 출원일자(국제) 2013년05월07일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2014년12월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2013/059423
- (87) 국제공개번호 WO 2013/167554
 국제공개일자 2013년11월14일
- (30) 우선권주장
 61/644,721 2012년05월09일 미국(US)
 61/645,787 2012년05월11일 미국(US)
- (71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
- (72) 발명자
라우흐 토마스
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
코포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하
해밀톤 브래드포드 에스.
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
코포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하
쓰쓰미 마나미
 미국 코네티컷주 06877-0368 리지필드 퍼. 오.
 박스 368 리지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유
 에스에이 코포레이션. 리갈 아이피 브이피
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 대사 장애의 치료를 위한 약제학적 병용물

(57) 요약

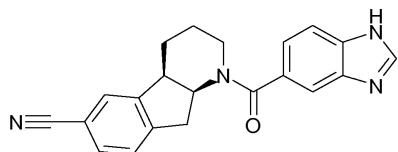
본 발명은, 화학식 I의 화합물 또는 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당뇨 장애 및 고혈당증으로부터 선택된 하나 이상의 상태의 치료 또는 예방에 적합한 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용하여 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은, 대사 장애 및 이와 관련된 상태의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당뇨 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 죽상 동맥경화증, 녹내장 및 고혈당증으로부터 선택된 하나 이상의 상태의 치료 또는 예방에 적합한 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용하여 포함하는, 약제학적 조성물.

화학식 I



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 제2 치료제(2)가,

- 2.a) 비구아니드,
- 2.b) 설포닐우레아,
- 2.c) 메티글리니드,
- 2.d) 티아졸리딘디온,
- 2.e) 알파-글루코시다제 억제제,
- 2.f) 인슐린 및 인슐린 유사체,
- 2.g) 디펩티딜 웅티다제 IV 억제제(DPP IV 억제제)
- 2.h) SGLT 2 억제제,
- 2.i) PPAR 감마/알파 조절제,
- 2.j) 포도당-의존성 인슐린 분비 폴리펩ти드 작용제,
- 2.k) 베타-3 작용제,
- 2.l) GLP1 및 GLP1 유사체,
- 2.m) PPAR 감마 조절제,
- 2.n) HMG-CoA 리덕타제 억제제,
- 2.o) PPAR 엘타 조절제,
- 2.p) 11-베타-하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 억제제, 및
- 2.q) SGLT 1/2 억제제

로 이루어진 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 제2 치료제(2)가, 2.a), 2.g) 및 2.h)로 이루어진 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 적어도 하나의 제2 치료제(2)가, 메트포르민(2.a1), 웬포르민(2.a2), 부포르민(2.a3), 클로르프로파미드(2.b1), 아세토헥사미드(2.b2), 톨라자미드(2.b3), 글리벤클라미드(2.b4), 톤부타미드(2.b5), 글

리메피리드(2.b6), 글리피지트(2.b7), 글리퀴돈(2.b8), 글리보르누리드(2.b9), 글리부리드(2.b10), 글리클라지드(2.b11), 나테글리니드(2.c1), 레파글리니드(2.c2), 미티글리니드(2.c3), 피오글리타존(2.d1), 로시글리타존(2.d2), 트로글리타존(2.d3), 시글리타존(2.d4), 미글리톨(2.e1), 아카르보스(2.e2), 보글리보스(2.e3), 인슐린 리스프로(Humalog®)(2.f1), 인슐린 아스파르타트(Novorapid®)(2.f2), 인슐린 글루리신(Apidra®)(2.f3), 레귤라 인슐린(2.f4), NPH-인슐린과 같은 중간형(intermediate acting) 인슐린 및 렌테(2.f5) 및 울트라렌테 인슐린(2.f6), 인슐린 글라르긴(Lantus®)(2.f7), 인슐린 데테미르(Levemir®)(2.f8)와 같은 지속형(long acting) 인슐린, 메나글립틴(2.g1), 카르메글립틴(2.g2), 멜로글립틴(2.g3) 시타글립틴(2.g4), 빌다글립틴(2.g5), 삭사글립틴(2.g6), 리나글립틴(2.g7), 두토글립틴(2.g8), 게미글립틴(2.g9), 알로글립틴(2.g10), 6-(4-에틸벤질)-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-2-메톡시-벤조니트릴(2.h1), 2-(4-에틸벤질)-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-5-메톡시-벤조니트릴(2.h2), 1-시아노-2-(4-에틸벤질)-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-5-메틸-벤젠(2.h3), 2-(4-에틸벤질)-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-5-하이드록시-벤조니트릴(2.h4), 2-(4-에틸-벤질)-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-벤조니트릴(2.h5), 2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-벤조니트릴(2.h6), 1-클로로-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-2-(4-에티닐-벤질)-벤젠(2.h7), 1-클로로-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-2-[4-((R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠(2.h8), 1-클로로-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠(2.h9), 1-메틸-2-[4-((R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-벤젠(2.h10), 1-메틸-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-벤젠(2.h11), 다파글리플로진(2.h12), 아티글리플로진(2.h13), 래모글리플로진(2.h14), 세르글리플로진(2.h15), 카나글리플로진(2.h16), 테사글리타자르(2.i1), 무라글리타자르(2.i2), KRP297(2.i3), 프람린티드(2.j1), 암린(2.j2), 리토베그론(2.k1), YM 178(2.k2), 솔라베그론(2.k3), 탈리베그론(2.k4), N-5984(2.k5), GRC-1087(2.k6), 라파베그론(2.k7), FMP825(2.k8), 엑세나티드(2.l1), 리라글루티드(2.l2), 타스포글루티드(2.l3), 메타글리다센(2.m1), 심바스타틴(2.n1), 로바스타틴(2.n2), 프로바스타틴(2.n3), GW 501516(2.o1), GW 0742(2.o2), L165041(2.o3), LY 465608(2.o4), L-796449(2.o5), (S)-6-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-((S)-1-(4-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로파리딘-4-일)-페닐)-에틸)-6-페닐-1,3-옥사지난-2-온(2.p1), 3-((S)-1-[4-(1-사이클로프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-파리딘-4-일)-페닐]-에틸)-(S)-6-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-6-페닐-[1,3]옥사지난-2-온(2.p2) 및 LX4211(2.q1)로 이루어진 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 제2 치료제(2)가, (2.a1), (2.d1), (2.g7) 및 (2.h9)임을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 화학식 I의 화합물 및 상기 적어도 하나의 제2 치료제(2)의 병용 또는 동시 사용 또는 순차적 사용에 적합함을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물 및 상기 적어도 하나의 제2 치료제(2)가 단일 용량형으로 존재함을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물 및 상기 적어도 하나의 제2 치료제(2)가 각각 개별 용량형으로 존재함을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 9

- 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 상기 대사 장애의 진행 서행, 상기 대사 장애의 자연 또는 치료, 또는
- 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소, 또는
- 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의

진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전, 또는

- 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 동맥경화증, 심근 경색 증, 뇌졸중 및 말초 동맥 폐쇄성 질환과 같은 진성 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 상기 상태 또는 장애의 진행 서행, 상기 상태 또는 장애의 지연 또는 치료, 또는
- 체중 감소 또는 체중 증가 예방 또는 체중 감소 촉진, 또는
- 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 개선 및/또는 회복, 및/또는 췌장 인슐린 분비의 기능 회복, 또는
- 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 또는
- 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방, 또는
- 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
- 녹내장 및 녹내장 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
- 이상지질혈증/고지질혈증 및 이상지질혈증/고지질혈증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
- 2형 당뇨병 환자에서 식이와 운동에 대한 부가 요법(adjunct)으로서의 당 조절의 개선, 또는
- 2형 당뇨병 환자에서 당 조절의 개선

을 필요로 하는 환자에서, 화학식 I의 화합물을 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용하여 투여하거나 교대로 투여함을 특징으로 하는,

- 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 상기 대사 장애의 진행 서행, 상기 대사 장애의 지연 또는 치료, 또는
- 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 혜모글로빈 HbA1c의 감소, 또는
- 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전, 또는
- 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 동맥경화증, 심근 경색 증, 뇌졸중 및 말초 동맥 폐쇄성 질환과 같은 진성 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 상기 상태 또는 장애의 진행 서행, 상기 상태 또는 장애의 지연 또는 치료, 또는
- 체중 감소 또는 체중 증가 예방 또는 체중 감소 촉진, 또는
- 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 개선 및/또는 회복, 및/또는 췌장 인슐린 분비의 기능 회복, 또는
- 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 또는
- 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방, 또는
- 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
- 녹내장 및 녹내장 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
- 이상지질혈증/고지질혈증 및 이상지질혈증/고지질혈증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
- 2형 당뇨병 환자에서 식이와 운동에 대한 부가 요법으로서의 당 조절의 개선, 또는
- 2형 당뇨병 환자에서 당 조절의 개선

을 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 10

- 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 상기 대사 장애의 진행 서행, 상기 대사 장애의 지연 또는 치료, 또는
- 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소, 또는
- 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전, 또는
- 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 동맥경화증, 심근 경색 증, 뇌졸중 및 말초 동맥 폐쇄성 질환과 같은 진성 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 상기 상태 또는 장애의 진행 서행, 상기 상태 또는 장애의 지연 또는 치료, 또는
- 체중 감소 또는 체중 증가 예방 또는 체중 감소 촉진, 또는
- 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 개선 및/또는 회복, 및/또는 췌장 인슐린 분비의 기능 회복, 또는
- 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 또는
- 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방, 또는
- 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
- 녹내장 및 녹내장 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
- 이상지질혈증/고지질혈증 및 이상지질혈증/고지질혈증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
- 2형 당뇨병 환자에서 식이와 운동에 대한 부가 요법으로서의 당 조절의 개선, 또는
- 2형 당뇨병 환자에서 당 조절의 개선

을 필요로 하는 환자에서, 제2 치료제(2)를 화학식 I의 화합물 또는 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염과 병용하여 투여하거나 교대로 투여함을 특징으로 하는,

- 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 상기 대사 장애의 진행 서행, 상기 대사 장애의 지연 또는 치료, 또는
- 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소, 또는
- 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전, 또는
- 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 동맥경화증, 심근 경색 증, 뇌졸중 및 말초 동맥 폐쇄성 질환과 같은 진성 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 상기 상태 또는 장애의 진행 서행, 상기 상태 또는 장애의 지연 또는 치료, 또는
- 체중 감소 또는 체중 증가 예방 또는 체중 감소 촉진, 또는
- 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 개선 및/또는 회복, 및/또는 췌장 인슐린 분비의 기능 회복, 또는
- 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 또는
- 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방, 또는
- 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는

- 녹내장 및 녹내장 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
- 이상지질혈증/고지질혈증 및 이상지질혈증/고지질혈증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
- 2형 당뇨병 환자에서 식이와 운동에 대한 부가 요법으로서의 당 조절의 개선, 또는
- 2형 당뇨병 환자에서 당 조절의 개선

을 위한, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 제2 치료제(2) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

- 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
 - 죽상 동맥경화증 및 녹내장 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
 - 이상지질혈증/고지질혈증 및 이상지질혈증/고지질혈증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
 - 2형 당뇨병 환자에서 식이와 운동에 대한 부가 요법으로서의 당 조절의 개선, 또는
 - 2형 당뇨병 환자에서 당 조절의 개선
- 을 필요로 하는 환자에서,
- 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
 - 죽상 동맥경화증 및 녹내장 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
 - 이상지질혈증/고지질혈증 및 이상지질혈증/고지질혈증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
 - 2형 당뇨병 환자에서 식이와 운동에 대한 부가 요법으로서의 당 조절의 개선, 또는
 - 2형 당뇨병 환자에서 당 조절의 개선

을 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

- 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 상기 대사 장애의 진행 서행, 상기 대사 장애의 지연 또는 치료, 또는
- 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소, 또는
- 내당능 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전, 또는
- 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 동맥경화증, 심근 경색 증, 뇌졸중 및 말초 동맥 폐쇄성 질환과 같은 진성 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 상기 상태 또는 장애의 진행 서행, 상기 상태 또는 장애의 지연 또는 치료, 또는
- 체중 감소 또는 체중 증가 예방 또는 체중 감소 촉진, 또는
- 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 개선 및/또는 회복, 및/또는 췌장 인슐린 분비의 기능 회복, 또는
- 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 또는
- 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방, 또는
- 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료,

또는

- 죽상 동맥경화증 및 녹내장 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
- 이상지질혈증/고지질혈증 및 이상지질혈증/고지질혈증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
- 2형 당뇨병 환자에서 식이와 운동에 대한 부가 요법으로서의 당 조절의 개선, 또는
- 2형 당뇨병 환자에서 당 조절의 개선
을 필요로 하는 환자에서,
 - 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 상기 대사 장애의 진행 서행, 상기 대사 장애의 지연 또는 치료, 또는
 - 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소, 또는
 - 내당능 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전, 또는
 - 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 동맥경화증, 심근 경색 증, 뇌졸중 및 말초 동맥 폐쇄성 질환과 같은 진성 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 상기 상태 또는 장애의 진행 서행, 상기 상태 또는 장애의 지연 또는 치료, 또는
 - 체중 감소 또는 체중 증가 예방 또는 체중 감소 촉진, 또는
 - 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 개선 및/또는 회복, 및/또는 췌장 인슐린 분비의 기능 회복, 또는
 - 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 또는
 - 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방, 또는
 - 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
 - 죽상 동맥경화증 및 녹내장 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
 - 이상지질혈증/고지질혈증 및 이상지질혈증/고지질혈증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
 - 2형 당뇨병 환자에서 식이와 운동에 대한 부가 요법으로서의 당 조절의 개선, 또는
 - 2형 당뇨병 환자에서 당 조절의 개선

을 위한, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물.

청구항 13

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 과체중, 비만, 내장 비만 및 복부 비만으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태들 중 하나 이상을 진단받은 개체인, 화합물 또는 약제학적 조성물.

청구항 14

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 다음 상태들 중 하나, 둘 또는 그 이상을 나타내는 개체인, 화합물 또는 약제학적 조성물:

- (a) 110mg/dl 초과, 특히 125mg/dl 초과의 공복 혈당 또는 혈청 당 농도,
- (b) 140mg/dl 이상의 식후 혈장 당,
- (c) 6.5% 이상, 특히 8.0% 이상의 HbA1c 값.

청구항 15

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 다음 상태들 중 하나, 둘, 셋 또는 그 이상을 나타내는 개체인, 화합물 또는 약제학적 조성물:

- (a) 비만, 내장 비만 및/또는 복부 비만,
- (b) 트리글리세라이드 혈중 농도 $\geq 150\text{mg/dl}$,
- (c) HDL-콜레스테롤 혈중 농도: 여성 환자의 경우 $< 40\text{mg/dl}$, 남성 환자의 경우 $< 50\text{mg/dl}$,
- (d) 수축기 혈압 $\geq 130\text{mmHg}$ 및 확장기 혈압 $\geq 85\text{mmHg}$,
- (e) 공복 혈당 수준 $\geq 110\text{mg/dl}$.
- (f) LDL-콜레스테롤 혈중 농도 $\geq 130\text{mg/dl}$.

청구항 16

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 메트포르민을 사용한 단일요법이 금기되는 개체 및/또는 치료적 용량에서 메트포르민에 대해 불내성을 갖는 개체인, 화합물 또는 약제학적 조성물.

청구항 17

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 제2항 내지 제5항에 따른 그룹 a) 내지 n)으로부터 선택된 하나 이상의 항당뇨병 약물을 사용한 치료에도 불구하고 불충분한 당 조절을 갖는 개체인, 화합물 또는 약제학적 조성물.

청구항 18

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 제2 치료제(2)가, (2.a1), (2.d1), (2.g7) 및 (2.h9)인, 화합물 또는 약제학적 조성물.

명세서**기술 분야**

[0001] 본 발명은, 하나의 활성 성분으로서의 화학식 I의 11-베타-하이드록시스테로이드 데하이드로제나제 1의 억제제를, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당뇨 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 이상지질혈증/고지질혈증으로부터 선택된 하나 이상의 상태의 치료 또는 예방에 적합한 적어도 하나의 추가의 활성 성분(2)과 병용하여 포함하는 약제학적 병용물에 관한 것이다.

[0002] 또한, 본 발명은,

[0003] - 대사 장애의 예방, 상기 대사 장애의 진행 서행, 상기 대사 장애의 지연 또는 치료;

[0004] - 당 조절 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 해모글로빈 HbA1c의 감소;

[0005] - 내당뇨 장애, 공복 혈당 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행 예방, 서행, 지연 또는 역전;

[0006] - 진성 당뇨병의 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 상기 상태 또는 장애의 진행 서행, 상기 상태 또는 장애의 지연 또는 치료;

[0007] - 체중 감소, 체중 증가의 예방, 체중 감소의 촉진;

[0008] - 췌장 베타 세포의 변성의 예방 또는 치료 및/또는 췌장 베타 세포의 기능의 개선 및/또는 회복 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능의 회복;

[0009] - 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료;

[0010] - 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방;

[0011] - 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증의 합병증들의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치

료;

- [0012] - 녹내장 및 녹내장의 합병증들의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료;
- [0013] - 이상지질혈증/고지질혈증 및 이상지질혈증/고지질혈증의 합병증들의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병을 지연 또는 치료;
- [0014] - 2형 당뇨병 환자에서 식이와 운동에 대한 부가 요법(adjunct)으로서 당 조절의 개선; 또는
- [0015] - 2형 당뇨병 환자에서 당 조절의 개선
- [0016] 을 필요로 하는 환자에서, 하기 정의된 바와 같은 화학식 I의 11-베타-하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 1의 억제제를 하기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용하여 투여하거나 교대로 투여함을 특징으로 하여,
- [0017] - 대사 장애를 예방하거나, 상기 대사 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 대사 장애를 지연시키거나, 치료하는 방법;
- [0018] - 당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 방법;
- [0019] - 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행을 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나, 역전시키는 방법;
- [0020] - 진성 당뇨병의 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애를 예방하거나, 상기 상태 또는 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 상태 또는 장애를 지연시키거나, 치료하는 방법;
- [0021] - 체중을 감소시키거나, 체중 증가를 예방하거나, 체중 감소를 촉진시키는 방법;
- [0022] - 췌장 베타 세포의 변성을 예방 또는 치료하고/하거나 췌장 베타 세포의 기능을 개선 및/또는 회복시키고/시키거나 췌장 인슐린 분비 기능을 회복시키는 방법;
- [0023] - 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태를 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나, 치료하는 방법;
- [0024] - 인슐린 감수성을 유지 및/또는 개선시키고/시키거나 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료 또는 예방하는 방법;
- [0025] - 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증의 합병증들을 예방하거나, 상기 질병의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 지연시키거나, 치료하는 방법;
- [0026] - 녹내장 및 녹내장의 합병증들을 예방하거나, 상기 질병의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 지연시키거나, 치료하는 방법;
- [0027] - 이상지질혈증/고지질혈증 및 이상지질혈증/고지질혈증의 합병증들을 예방하거나, 상기 질병의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 지연시키거나, 치료하는 방법;
- [0028] - 2형 당뇨병 환자에서 식이와 운동에 대한 부가 요법으로서 당 조절을 개선하는 방법; 또는
- [0029] - 2형 당뇨병 환자에서 당 조절을 개선하는 방법
- [0030] 에 관한 것이다.
- [0031] 또한, 본 발명은,
- [0032] - 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증의 합병증들의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료;
- [0033] - 녹내장 및 녹내장의 합병증들의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료; 또는
- [0034] - 이상지질혈증/고지질혈증 및 이상지질혈증/고지질혈증의 합병증들의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료
- [0035] 를 필요로 하는 환자에서, 하기 정의된 바와 같은 화학식 I의 11-베타-하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 1의 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는,
- [0036] - 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증의 합병증들을 예방하거나, 상기 질병의 진행을 서행시키거나, 상기 질병

을 자연시키거나, 치료하는 방법;

[0037] - 녹내장 및 녹내장의 합병증들을 예방하거나, 상기 질병의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 자연시키거나, 치료하는 방법; 또는

[0038] - 이상지질혈증/고지질혈증 및 이상지질혈증/고지질혈증의 합병증들을 예방하거나, 상기 질병의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 자연시키거나, 치료하는 방법

[0039]에 관한 것이다.

[0040] 추가로, 본 발명은, 상술 및 후술된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한, 하기 정의된 바와 같은 화학식 I의 11-베타-하이드록시스테로이드 테하이드로게나제 1의 억제제의 용도에 관한 것이다.

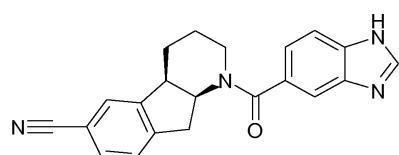
[0041] 추가로, 본 발명은, 상술 및 후술된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한, 하기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 제2 치료제(2)의 용도에 관한 것이다.

[0042] 본 발명은 또한, 상술 및 후술된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0043] 화학식 I에 따른 화합물 (4a-R,9a-S)-1-(1H-벤조이미다졸-5-카보닐)-2,3,4,4a,9,9a-헥사하이드로-1H-인데노[2,1-b]페리딘-6-카보니트릴은 WO 제11/057054호에 기재되어 있으며 다음의 구조를 갖는다:

[0044] 화학식 I



[0045] [0046] 화학식 I의 화합물은 11-베타-하이드록시스테로이드 테하이드로게나제 1의 효과적인 억제제이며, 따라서 코르티솔 수준의 감소가 질환 상태를 치료하는 데에 효과적인 장애 또는 질환을 완화시키거나 치료하기 위한 유망한 치료제이다.

[0047] 2형 당뇨병은 높은 빈도의 합병증으로 인해 기대 수명의 현저한 감소를 초래하는 점차 만연하고 있는 질환이다. 당뇨병-관련 미세혈관 합병증으로 인해, 2형 당뇨병은 현재 산업국에서 성인-발병성 시력 상실, 신부전 및 절단 수술의 가장 빈번한 원인이다. 또한, 2형 당뇨병의 존재는 심혈관 질환의 위험이 2배 내지 5배 증가하는 것과 관련이 있다.

[0048] 질환이 장기간 지속된 후, 대부분의 2형 당뇨병 환자들은 경구 요법에 대해 결국 실패하게 될 것이며, 매일 주사와 1일 수회의 당 측정이 필요한 인슐린 의존성이 될 것이다.

[0049] UKPDS[영국 전향적 당뇨병 연구(United Kingdom Prospective Diabetes Study)]는, 메트포르민, 설포닐우레아 또는 인슐린을 이용한 집중 치료는 단지 제한된 당 조절 개선(HbA1c 차이 ~0.9%)을 제공한다는 것을 입증했다. 또한, 집중 치료를 받은 환자들에서 조차 팔의 당 조절은 시간이 경과함에 따라 현저하게 악화되었고, 이로 인해 β -세포 기능이 저하되었다. 중요하게는, 집중 치료는 대혈관 합병증, 즉 심혈관 사건의 현저한 감소와 관계가 없었다.

[0050] 따라서, 당 조절에 관하여, 질환-개선 성질들에 관하여, 및 심혈관 발병률 및 사망률의 감소에 관하여 양호한 효능을 갖는 동시에 개선된 안전성 프로파일을 나타내는, 방법, 약제 및 약제학적 조성물에 대한 충족되지 않은 의학적 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0051] 발명의 목적

- [0052] 본 발명의 목적은, 대사 장애를 예방하거나, 대사 장애의 진행을 서행시키거나, 대사 장애를 지연시키거나, 치료하기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0053] 본 발명의 추가의 목적은, 당 조절의 개선을 필요로 하는 환자에서 당 조절을 개선하기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0054] 본 발명의 또 다른 목적은, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행을 예방, 서행 또는 지연시키기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0055] 본 발명의 또 다른 목적은, 진성 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터의 상태 또는 장애를 예방하거나, 상기 상태 또는 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 상태 또는 장애를 지연시키거나, 치료하기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0056] 본 발명의 추가의 목적은, 체중 감소 또는 체중 증가의 예방을 필요로 하는 환자에서 체중을 감소시키거나 체중 증가를 예방하기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0057] 본 발명의 또 다른 목적은, 양호 내지 매우 양호한 암리학적 및/또는 악동학적 및/또는 물리화학적 성질들을 갖는, 대사 장애, 특히 진성 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG) 및/또는 고혈당증의 치료에 높은 효능을 갖는 신규한 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0058] 본 발명의 추가의 목적은, 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증의 합병증들을 예방하거나, 상기 질병의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 지연시키거나, 치료하기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0059] 본 발명의 추가의 목적은, 녹내장 및 녹내장의 합병증들을 예방하거나, 상기 질병의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 지연시키거나, 치료하기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0060] 본 발명의 추가의 목적은, 이상지질혈증/고지질혈증 및 이상지질혈증/고지질혈증의 합병증들을 예방하거나, 상기 질병의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 지연시키거나, 치료하기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0061] 본 발명의 추가의 목적들은 상기 및 하기의 기재 내용과 실시예에 의해 당업자에게 명백해질 것이다.

발명의 요지

- [0063] 본 발명의 범위 내에서, 놀랍게도, 본 발명에 이르러, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG) 및 고혈당증으로부터 선택된 하나 이상의 상태의 치료 또는 예방에 적합한 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용되어, 환자에서의 대사 장애를 예방하거나, 상기 대사 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 대사 장애를 지연시키거나, 치료하는 데에, 특히 당 조절을 개선하는 데에 유리하게 사용될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 이는 2형 진성 당뇨병, 과체중, 비만, 진성 당뇨병의 합병증 및 근접 질환 상태의 치료 및 예방에 있어서 새로운 치료학적 가능성을 열어준다.
- [0064] 또한, 본 발명의 범위 내에서, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증의 합병증들을 예방하거나, 상기 질병의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 지연시키거나, 치료하는 데에 유리하게 사용될 수 있다.
- [0065] 또한, 본 발명의 범위 내에서, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 녹내장 및 녹내장의 합병증들을 예방하거나, 상기 질병의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 지연시키거나, 치료하는 데에 유리하게 사용될 수 있다.
- [0066] 또한, 본 발명의 범위 내에서, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 이상지질혈증/고지질혈증 및 이상지질혈증/고지질혈증의 합병증들을 예방하거나, 상기 질병의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 지연시키거나, 치료하는 데에 유리하게 사용될 수 있다.
- [0067] 또한, 본 발명의 범위 내에서, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용되어, 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증의 합병증들을 예방하거나, 상기 질병의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 지연시키거나, 치료하는 데에 유리하게

사용될 수 있다.

[0068] 또한, 본 발명의 범위 내에서, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용되어, 녹내장을 예방하거나, 상기 질병의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 지연시키거나, 치료하는 데에 유리하게 사용될 수 있다.

[0069] 또한, 본 발명의 범위 내에서, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용되어, 이상지질혈증/고지질혈증 및 이상지질혈증/고지질혈증의 합병증들을 예방하거나, 상기 질병의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 지연시키거나, 치료하는 데에 유리하게 사용될 수 있다.

[0070] 또한, 본 발명의 범위 내에서, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 하기 및 상기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용되어, 2형 당뇨병 환자에서 당 조절을 개선하는 데에 유리하게 사용될 수 있다.

[0071] 또한, 본 발명의 범위 내에서, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 하기 및 상기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용되어, 2형 진성 당뇨병 환자에서 식이와 운동에 대한 부가 요법으로서 당 조절을 개선하는 데에 유리하게 사용될 수 있다.

[0072] 따라서, 제1 측면에서, 본 발명은, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 이상지질혈증/고지질혈증으로부터 선택된 하나 이상의 상태의 치료 또는 예방에 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용하여 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0073] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 대사 종후군, 죽상 동맥경화증, 녹내장, 이상지질혈증/고지질혈증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애를 예방하거나, 상기 대사 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 대사 장애를 지연시키거나, 치료하는 것을 필요로 하는 환자에서, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 상기 및 하기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용하여 투여하거나 교대로 투여함을 특징으로 하는, 상기 대사 장애를 예방하거나, 상기 대사 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 대사 장애를 지연시키거나, 치료하는 방법이 제공된다.

[0074] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 혜모글로빈 HbA1c를 감소시키는 것을 필요로 하는 환자에서, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 상기 및 하기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용하여 투여하거나 교대로 투여함을 특징으로 하는, 당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 혜모글로빈 HbA1c를 감소시키는 방법이 제공된다.

[0075] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 상기 및 하기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용하여 투여하거나 교대로 투여함을 특징으로 하는, 이를 필요로 하는 환자에서, 2형 당뇨병 환자의 당 조절을 개선하는 방법이 제공된다.

[0076] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 상기 및 하기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용하여 투여하거나 교대로 투여함을 특징으로 하는, 이를 필요로 하는 환자에서, 식이와 운동에 대한 부가 요법으로서 2형 당뇨병 환자의 당 조절을 개선하는 방법이 제공된다.

[0077] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증의 합병증들의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 지연시키거나, 치료하는 것을 필요로 하는 환자에서, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증의 합병증들의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 지연시키거나, 치료하는 방법이 제공된다.

[0078] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 녹내장 및 녹내장의 합병증들의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 지연시키거나, 치료하는 것을 필요로 하는 환자에서, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 녹내장 및 녹내장의 합병증들의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 지연시키거나, 치료하는 방법이 제공된다.

[0079] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 이상지질혈증/고지질혈증 및 이상지질혈증/고지질혈증의 합병증들의 진행을

서행시키거나, 상기 질병을 지연시키거나, 치료하는 것을 필요로 하는 환자에서, 상기 질병의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 지연시키거나, 치료하는 방법이 제공된다.

[0080] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 또한, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성, 즉상 동맥경화증, 녹내장, 이상지질혈증/고지질혈증 및/또는 대사 증후군에 관련된 질환 또는 상태에 관한 매우 유익한 질환-개선 성질들을 가질 수 있다.

[0081] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행을 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나, 역전시키는 것을 필요로 하는 환자에서, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 상기 및 하기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용하여 투여하거나 교대로 투여함을 특징으로 하는, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행을 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나, 역전시키는 방법이 제공된다.

[0082] 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 사용함으로써, 당 조절의 개선을 필요로 하는 환자에서 당 조절 개선이 수득될 수 있고, 또한 증가된 혈당 수준과 관련되거나 이에 의해 유발된 상태 및/또는 질환이 치료될 수 있다.

[0083] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 녹내장, 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신증, 망막증, 신경병증, 조직 혀혈, 동맥경화증, 심근 경색증, 뇌졸중 및 말초 동맥 폐쇄성 질환과 같은 진성 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애를 예방하거나, 상기 상태 또는 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 상태 또는 장애를 지연시키거나, 치료하는 것을 필요로 하는 환자에서, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 상기 및 하기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용하여 투여하거나 교대로 투여함을 특징으로 하는, 상기 상태 또는 장애를 예방하거나, 상기 상태 또는 장애를 지연시키거나, 치료하는 방법이 제공된다. "조직 혀혈"이란 용어는 특히 당뇨병성 대혈관증, 당뇨병성 미세혈관증, 상처 치유 장애 및 당뇨병성 케양을 포함한다.

[0084] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 체중을 감소시키거나, 체중 증가를 예방하거나, 체중 감소를 촉진시키는 것을 필요로 하는 환자에서, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 상기 및 하기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용하여 투여하거나 교대로 투여함을 특징으로 하는, 체중을 감소시키거나, 체중 증가를 예방하거나, 체중 감소를 촉진시키는 방법이 제공된다.

[0085] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하를 예방, 서행, 지연 또는 치료하고/하거나 췌장 베타 세포의 기능을 개선 및/또는 회복시키고/시키거나 췌장 인슐린 분비 기능을 회복시키는 것을 필요로 하는 환자에서, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 상기 및 하기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용하여 투여하거나 교대로 투여함을 특징으로 하는, 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하를 예방, 서행, 지연 또는 치료하고/하거나 췌장 베타 세포의 기능을 개선 및/또는 회복시키고/시키거나 췌장 인슐린 분비 기능을 회복시키는 방법이 제공된다.

[0086] 본 발명에 따른 병용물 또는 약제학적 조성물의 투여에 의해 간 지방의 이상 축적이 감소되거나 억제될 수 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태를 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나, 치료하는 것을 필요로 하는 환자에서, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 상기 및 하기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용하여 투여하거나 교대로 투여함을 특징으로 하는, 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태를 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나, 치료하는 방법이 제공된다. 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태는 특히 일반 지방간, 비-알코올성 지방간(NAFL), 비-알코올성 지방간염(NASH), 과영양-유도된 지방간, 당뇨병성 지방간, 알코올-유도된 지방간 또는 독성 지방간으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0087] 이의 결과로서, 본 발명의 또 다른 측면은, 인슐린 감수성을 유지 및/또는 개선시키고/시키거나 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료 또는 예방하는 것을 필요로 하는 환자에서, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 상기 및 하기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용하여 투여하거나 교대로 투여함을 특징으로 하는, 인슐린 감수성을 유지 및/또는 개선시키고/시키거나 고인슐린 혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0088] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면,

- [0089] - 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 상기 대사 장애의 진행 서행, 상기 대사 장애의 지연 또는 치료; 또는
- [0090] - 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소; 또는
- [0091] - 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전; 또는
- [0092] - 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 동맥경화증, 심근 경색증, 뇌졸중 및 말초 동맥 폐쇄성 질환과 같은 진성 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 상기 상태 또는 장애의 진행 서행, 상기 상태 또는 장애의 지연 또는 치료; 또는
- [0093] - 체중 감소 또는 체중 증가 예방 또는 체중 감소 촉진; 또는
- [0094] - 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 개선 및/또는 회복, 및/또는 췌장 인슐린 분비의 기능 회복; 또는
- [0095] - 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료; 또는
- [0096] - 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방; 또는
- [0097] - 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료; 또는
- [0098] - 녹내장 및 녹내장 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료; 또는
- [0099] - 이상지질혈증/고지질혈증 및 이상지질혈증/고지질혈증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료; 또는
- [0100] - 2형 당뇨병 환자에서 식이와 운동에 대한 부가 요법으로서의 당 조절의 개선; 또는
- [0101] - 2형 당뇨병 환자에서 당 조절의 개선
- [0102] 을 필요로 하는 환자에서, 화합물 1.a 및/또는 화합물 1.b, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 상기 및 하기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용하여 투여하거나 교대로 투여함을 특징으로 하는,
- [0103] - 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 상기 대사 장애의 진행 서행, 상기 대사 장애의 지연 또는 치료; 또는
- [0104] - 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소; 또는
- [0105] - 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전; 또는
- [0106] - 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 동맥경화증, 심근 경색증, 뇌졸중 및 말초 동맥 폐쇄성 질환과 같은 진성 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 상기 상태 또는 장애의 진행 서행, 상기 상태 또는 장애의 지연 또는 치료; 또는
- [0107] - 체중 감소 또는 체중 증가 예방 또는 체중 감소 촉진; 또는
- [0108] - 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 개선 및/또는 회복, 및/또는 췌장 인슐린 분비의 기능 회복; 또는
- [0109] - 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료; 또는
- [0110] - 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방; 또는
- [0111] - 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료; 또는
- [0112] - 녹내장 및 녹내장 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료; 또는

- [0113] - 이상지질혈증/고지질혈증 및 이상지질혈증/고지질혈증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 치료; 또는
- [0114] - 2형 당뇨병 환자에서 식이와 운동에 대한 부가 요법으로서의 당 조절의 개선; 또는
- [0115] - 2형 당뇨병 환자에서 당 조절의 개선
- [0116] 예 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0117] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면,
- [0118] - 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 상기 대사 장애의 진행 서행, 상기 대사 장애의 치료; 또는
- [0119] - 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소; 또는
- [0120] - 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 치료; 또는 역전; 또는
- [0121] - 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신증, 망막증, 신경병증, 조직 혀혈, 동맥경화증, 심근 경색증, 뇌졸중 및 말초 동맥 폐쇄성 질환과 같은 진성 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 상기 상태 또는 장애의 진행 서행, 상기 상태 또는 장애의 치료; 또는
- [0122] - 체중 감소 또는 체중 증가 예방 또는 체중 감소 촉진; 또는
- [0123] - 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 치료; 또는
- [0124] - 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 치료; 또는
- [0125] - 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방; 또는
- [0126] - 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 치료; 또는
- [0127] - 녹내장 및 녹내장 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 치료; 또는
- [0128] - 이상지질혈증/고지질혈증 및 이상지질혈증/고지질혈증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 치료; 또는
- [0129] - 2형 당뇨병 환자에서 식이와 운동에 대한 부가 요법으로서의 당 조절의 개선; 또는
- [0130] - 2형 당뇨병 환자에서 당 조절의 개선
- [0131] 을 필요로 하는 환자에서, 적어도 하나의 제2 치료제(2)를 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염과 병용하여 투여하거나 교대로 투여함을 특징으로 하는,
- [0132] - 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 상기 대사 장애의 진행 서행, 상기 대사 장애의 치료; 또는
- [0133] - 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소; 또는
- [0134] - 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 치료; 또는 역전; 또는
- [0135] - 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신증, 망막증, 신경병증, 조직 혀혈, 동맥경화증, 심근 경색증, 뇌졸중 및 말초 동맥 폐쇄성 질환과 같은 진성 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 상기 상태 또는 장애의 진행 서행, 상기 상태 또는 장애의 치료; 또는
- [0136] - 체중 감소 또는 체중 증가 예방 또는 체중 감소 촉진; 또는
- [0137] - 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 치료; 또는

타 세포의 기능 개선 및/또는 회복, 및/또는 췌장 인슐린 분비의 기능 회복; 또는

[0138] - 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료; 또는

[0139] - 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방; 또는

[0140] - 죽상 동맥경화증 및 죽상 동맥경화증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료; 또는

[0141] - 녹내장 및 녹내장 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료; 또는

[0142] - 이상지질혈증/고지질혈증 및 이상지질혈증/고지질혈증 합병증의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료; 또는

[0143] - 2형 당뇨병 환자에서 식이와 운동에 대한 부가 요법으로서의 당 조절의 개선; 또는

[0144] - 2형 당뇨병 환자에서 당 조절의 개선

[0145] 예 사용하기 위한, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 제2 치료제(2)를 제공한다.

[0146] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상술 및 후술된 바와 같은 치료 및 예방 방법에 사용하기 위한 본 발명에 따른 약제학적 조성물이 제공된다.

정의

[0148] 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 "활성 성분"이란 용어는 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 및/또는 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 제2 치료 성분(2)을 의미한다.

[0149] 사람 환자의 "체질량 지수" 또는 "BMI"란 용어는 체중(단위: kg)을 키(단위: m)의 제곱으로 나눈 것으로 정의되며, BMI는 kg/m²의 단위를 갖는다.

[0150] "과체중"이란 용어는 개체의 BMI가 25kg/m² 초과 및 30kg/m² 미만인 상태로서 정의된다. "과체중" 및 "비만 전 단계"란 용어들은 상호교환하여 사용된다.

[0151] "비만"이란 용어는 개체의 BMI가 30kg/m² 이상인 상태로서 정의된다. WHO 정의에 따르면, 비만이란 용어는 다음과 같이 분류될 수 있다: "I형 비만"이란 용어는 BMI가 30kg/m² 이상 35kg/m² 미만인 상태이고; "II형 비만"이란 용어는 BMI가 35kg/m² 이상 40kg/m² 미만인 상태이며; "III형 비만"이란 용어는 BMI가 40kg/m² 이상인 상태이다.

[0152] "내장 비만"이란 용어는 허리 둘레 대 엉덩이 둘레의 비(waist-to-hip ratio)가 남성의 경우 1.0 이상, 여성의 경우 0.8 이상으로 측정된 상태로서 정의된다. 이는 인슐린 저항성 및 당뇨병 전단계의 진행에 대한 위험을 나타낸다.

[0153] "복부 비만"이란 용어는 통상적으로 허리 둘레가 남성의 경우 > 40인치 또는 102cm이고, 여성의 경우 > 35인치 또는 94cm인 상태로서 정의된다. 일본 민족 또는 일본 환자에 대해, 복부 비만 환자는 허리 둘레가 남성의 경우 ≥ 85cm, 여성의 경우 ≥ 90cm로서 정의될 수 있다(예를 들면, 일본 대사 종후군 진단에 대한 연구 위원회 참조).

[0154] "정상 혈당"이란 용어는 피검자의 공복 혈당 농도가 정상 범위인 70mg/dL(3.89mmol/L) 초과 및 110mg/dL(6.11mmol/L) 미만인 상태로서 정의된다. "공복"이란 용어로서 통상의 의미를 갖는다.

[0155] "고혈당증"이란 용어는 피검자의 공복 혈당 농도가 정상 범위를 넘는, 즉 110mg/dL(6.11mmol/L)를 초과하는 상태로서 정의된다. "공복"이란 용어는 의학적 용어로서 통상의 의미를 갖는다.

[0156] "저혈당증"이란 용어는 전형적으로는 피검자가 저혈당에 의해 유발되는 것으로 공지된 증상을 갖는 상태, 즉 상기 증상 발생시 낮은 혈당 농도를 갖고, 혈당 농도가 정상으로 회복될 때 증상 또는 문제가 역전되거나 개선되는 상태로서 정의된다. 전형적으로는, 70mg/dL(3.9mmol/L) 미만, 특히 60mg/dL(3.3mmol/L) 미만의 혈장 당 농도가 저혈당으로서 정의된다.

[0157] "식후 고혈당증"이란 용어는 피검자의 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도가 200mg/dL(11.11mmol/L)를 초과하는 상태로서 정의된다.

- [0158] "공복 혈당 장애" 또는 "IFG"란 용어는 피검자의 공복 혈당 농도 또는 공복 혈청 당 농도가 110mg/dL 초과 및 126mg/dL(7.00mmol/l) 미만인 상태로서 정의된다.
- [0159] "내당능 장애" 또는 "IGT"란 용어는 피검자의 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도가 140mg/dL(7.78mmol/l) 초과 및 200mg/dL(11.11mmol/l) 미만인 상태로서 정의된다. 이상 내당능, 즉 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도는, 절식 후 당 75g을 섭취한 지 2시간 후의 혈장 1dL당 당(mg)의 혈당치로서 측정될 수 있다.
- [0160] "고인슐린혈증"이란 용어는 정상 혈당이거나 정상 혈당이 아닌 인슐린 저항성을 갖는 피검자의 공복 또는 식후 혈청 또는 혈장 인슐린 농도가, 허리 둘레 대 엉덩이 둘레의 비가 < 1.0(남성의 경우) 또는 < 0.8(여성의 경우)인 인슐린 저항성이 없는 정상의 마른 개체의 것보다 더 높은 상태로서 정의된다.
- [0161] "인슐린 감작", "인슐린 저항성 개선" 또는 "인슐린 저항성 감소"란 용어는 동의어이며, 상호교환하여 사용된다.
- [0162] "인슐린 저항성"이란 용어는 정상 혈당 상태를 유지하기 위해 당 부하에 대한 정상 반응을 초과하는 순환 인슐린 수준이 요구되는 상태로서 정의된다[참조: Ford ES, et al. JAMA. (2002) 287:356-9]. 인슐린 저항성의 측정 방법은 정상 혈당-고인슐린혈증 클램프 시험이다. 인슐린 대 당의 비율은 복합 인슐린-당 주입 기술의 범위 내에서 측정된다. 당 흡수가 조사된 배경 모집단의 25 백분위수 미만인 경우 인슐린 저항성인 것으로 나타난다(WHO 정의). 클램프 시험보다 덜 힘든 것으로서, 정맥내 내당 시험 동안, 혈중 인슐린 및 당 농도를 고정된 시간 간격에서 측정하고 이로부터 인슐린 저항성을 산출하는, 이른바 최소 모델이 있다. 이 방법으로, 간의 인슐린 저항성과 말초 인슐린 저항성을 구별하는 것은 가능하지 않다.
- [0163] 추가로, 인슐린 저항성, 인슐린 저항성을 갖는 환자의 요법 반응, 인슐린 감수성 및 고인슐린혈증은 인슐린 저항성의 신뢰성 있는 지표인 "인슐린 저항성에 대한 항상성 모델 검정(HOMA-IR)" 스코어를 검정하여 정량할 수 있다(참조: Katsuki A, et al., Diabetes Care 2001; 24: 362-5). 인슐린 감수성에 대한 HOMA-지수 측정 방법(참조: Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19), 비손상 프로인슐린 대 인슐린의 비율 측정 방법[참조: Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459] 및 정상 혈당 클램프 연구를 추가로 참조한다. 또한, 혈장 아디포넥틴 농도가 인슐린 감수성의 잠재적 대체물로서 모니터링될 수 있다. 항상성 검정 모델(HOMA)-IR 스코어에 의한 인슐린 저항성의 평가는 다음의 식으로 산출된다(참조: Galvin P, et al. Diabet Med 1992;9:921-8):
- $$\text{HOMA-IR} = [\text{공복 혈청 인슐린} (\mu\text{U/mL})] \times [\text{공복 혈장 당} (\text{mmol/L})] / 22.5$$
- [0164] 일반적으로, 인슐린 저항성을 평가하는 매일의 임상 실습에서는 기타의 파라미터들이 사용된다. 바람직하게는, 예를 들면, 환자의 트리글리세라이드 농도가 사용되는데, 증가된 트리글리세라이드 수준은 인슐린 저항성의 존재와 상당히 연관되어 있기 때문이다.
- [0165] IGT 또는 IFG 또는 2형 당뇨병의 진행 소인이 있는 환자는 고인슐린혈증이 있는 정상 혈당의 환자이며, 정의에 의하자면, 인슐린 저항성이다. 인슐린 저항성을 갖는 전형적 환자는 통상적으로 과체중 또는 비만이다. 인슐린 저항성이 검출될 수 있는 경우, 이는 특히 당뇨병 전단계의 존재에 대한 강력한 지표이다. 따라서, 당 항상성을 유지하기 위해 건강한 사람보다 2배 내지 3배 더 많은 인슐린을 필요로 할 수 있으며, 이는 어떠한 직접적인 병리학적 중요성도 갖지 않는다.
- [0166] 체장 베타-세포의 기능을 검사하는 방법들은 인슐린 감수성, 고인슐린혈증 또는 인슐린 저항성에 관한 상기 방법들과 유사하다: 베타-세포 기능의 개선은, 예를 들면, 베타-세포 기능에 대한 HOMA-지수(참조: Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19), 비손상 프로인슐린 대 인슐린 비(참조: Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459), 경구 내당 시험 또는 식사 내성 시험 후의 인슐린/C-펩타이드 분비를 측정하거나, 빈번하게 샘플링된 정맥내 내당 시험 후 고혈당 클램프 연구 및/또는 최소 모델링을 사용하여(참조: Stumvoll et al., Eur J Clin Invest 2001, 31: 380-81) 측정할 수 있다.
- [0167] "당뇨병 전단계"란 용어는 개체가 2형 당뇨병의 진행을 일으키기 쉬운 상태이다. 당뇨병 전단계는 내당능 장애의 정의를 상한의 정상 범위 $\geq 100\text{mg/dL}$ 이내의 공복 혈당(참조: J. B. Meigs, et al. Diabetes 2003; 52:1475-1484) 및 공복 고인슐린혈증(상승된 혈장 인슐린 농도)을 갖는 개체를 포함하는 것으로 확장시킨다. 당뇨병 전단계를 심각한 건강 위협으로서 확인하기 위한 과학적이고 의학적인 기준은 미국 당뇨병 협회와 국립 당뇨병 및 소화계 및 신장 질환 기구가 공동으로 발행한 "2형 당뇨병의 예방 또는 치료"이라는 제목의 의견 진술서에 정리되어 있다(참조: Diabetes Care 2002; 25:742-749).

[0169]

인슐린 저항성을 갖기 쉬운 개체들은 다음 특성들 중 2개 이상을 갖는 개체들이다: 1) 과체중 또는 비만, 2) 고혈압, 3) 고지혈증, 4) IGT 또는 IFG 또는 2형 당뇨병을 진단받은 1인 이상의 1차 친족. 인슐린 저항성은 HOMA-IR 스코어를 계산하여 이를 개체에서 확인할 수 있다. 본 발명의 목적상, 인슐린 저항성은 개체의 HOMA-IR 스코어가 > 4.0이거나 개체의 HOMA-IR 스코어가 당 및 인슐린 분석의 실험실 수행에 대해 정의된 바와 같은 정상 범위의 상한치를 초과하는 임상적 상태로서 정의된다.

[0170]

"2형 당뇨병"이란 용어는 피검자의 공복 혈당 또는 혈청 당 농도가 125mg/dl(6.94mmol/l)를 초과하는 상태로서 정의된다. 혈당 수치 측정은 관례적인 의학적 분석의 표준 절차이다. 내당 시험을 수행하는 경우, 당뇨병의 혈당 수준은 비어있는 위에 당 75g을 섭취한 지 2시간 후 혈장 1dl당 당 200mg를 초과할 것이다. 내당 시험에서는 절식한 지 10시간 내지 12시간 후 피검 환자에게 당 75g을 경구 투여하고, 당을 섭취하기 직전 및 이를 섭취한 지 1시간 및 2시간 후에 혈당 수준을 기록한다. 건강한 피검자에서, 당을 섭취하기 전의 혈당 수준은 혈장 1dl당 60mg 내지 110mg이고, 당을 섭취한 지 1시간 후에는 1dl당 200mg 미만이며, 2시간 후에는 1dl당 140mg 미만이다. 2시간 후 수치가 140 내지 200mg인 경우, 이는 이상 내당능으로 간주된다.

[0171]

"후기 단계 2형 진성 당뇨병"이란 용어는 2차 약물 부전, 인슐린 요법에 대한 징후 및 미세혈관 및 대혈관 합병증, 예를 들면, 당뇨병성 신증, 관동맥 심장 질환(CHD)으로의 진행을 갖는 환자들을 포함한다.

[0172]

"HbA1c"란 용어는 헤모글로빈 B 쇄의 비-효소적 당화 생성물을 나타낸다. 이의 측정은 당업자에게 익히 공지되어 있다. 진성 당뇨병 치료의 모니터링에 있어서 HbA1c 값은 매우 중요하다. 이의 생성은 혈당 수준 및 적혈구 수명에 본질적으로 의존하기 때문에, "혈당 기억(blood sugar memory)"의 감각에서 HbA1c는 4주 내지 6주 전의 평균 혈당 수준을 반영한다. HbA1c 값이 집중적인 당뇨병 치료에 의해 일관되게 잘 조절(즉, 샘플에서 총 헤모글로빈의 < 6.5%)된 당뇨병 환자는 당뇨병성 미세혈관병증으로부터 훨씬 잘 보호된다. 예를 들면, 메트포르민 자체는 당뇨병 환자에서 1.0 내지 1.5% 정도의 HbA1c 값의 평균 개선을 달성한다. 이러한 HbA1C 값의 감소는 HbA1c의 원하는 목표 범위 < 6.5%, 바람직하게는 < 6%를 달성하기 위한 모든 당뇨병 환자에게 충분하지 않다.

[0173]

"X 증후군"(대사 장애의 맥락에서 사용된 경우)이라고도 불리우고 "이상대사 증후군"이라고도 불리우는 "대사 증후군"은, 인슐린 저항성이 기본 특성을 갖는 증후군 복합체이다(참조: Laaksonen DE, et al. Am J Epidemiol 2002;156:1070-7). ATP III/NCEP 가이드라인[참조: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA: Journal of the American Medical Association (2001) 285:2486-2497]에 따르면, 대사 증후군의 진단은 다음 위험 인자들 중 3개 이상이 나타날 경우에 판단된다:

[0174]

1. 허리 둘레가 남성의 경우 > 40인치 또는 102cm이고, 여성의 경우 > 35인치 또는 94cm로서 정의되는 복부 비만; 또는 일본 민족 또는 일본 환자에 대해 허리 둘레가 남성의 경우 ≥ 85cm, 여성의 경우 ≥ 90cm로서 정의되는 복부 비만;

[0175]

2. 트리글리세라이드: ≥ 150mg/dl

[0176]

3. HDL-콜레스테롤 < 40mg/dl(남성)

[0177]

4. 혈압 ≥ 130/85mmHg (SBP ≥ 130 또는 DBP ≥ 85)

[0178]

5. 공복 혈당 ≥ 110mg/dl

[0179]

NCEP 정의는 승인되었다[참조: Laaksonen DE, et al. Am J Epidemiol. (2002) 156:1070-7]. 혈중 트리글리세라이드 및 HDL 콜레스테롤은 또한 의학 분석의 표준 방법에 의해 측정될 수 있으며, 이는, 예를 들면, 문헌[참조: Thomas L (Editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000]에 기술되어 있다.

[0180]

통상적으로 사용되는 정의에 따르면, 고혈압은 수축기 혈압(SBP)이 140mmHg 값을 초과하고 확장기 혈압(DBP)이 90mmHg 값을 초과하는 경우에 진단된다. 환자가 현증 당뇨를 앓고 있는 경우, 수축기 혈압을 130mmHg 이하의 수준으로 감소시키고 확장기 혈압을 80mmHg 이하로 감소시키는 것이 현재 권장된다.

[0181]

본 발명의 의미 내에서, 녹내장은 시신경이 손상되어 진행성의 비가역적 시력 상실을 초래하는 질환이다. 이는 종종 눈 체액의 증가된 압력과 관련이 있지만, 항상 그러한 것은 아니다. 신경 손상은 특성 패턴에 있어서 망막 절세포의 손실을 포함한다. 녹내장의 다수의 상이한 하위-타입들이 존재하지만, 이들은 모두 시각 신경병증

의 타입으로 간주될 수 있다. 상승된 안내 압력은 녹내장 발병에 대한 중요한 위험 인자이다(21mmHg 또는 2.8kPa 초과). 어떤 사람은 비교적 낮은 압력에서 신경 손상이 발생할 수 있는 반면, 어떤 사람은 수년간 높은 안압을 가지면서도 손상이 발생하지 않을 수 있다. 치료되지 않은 녹내장은 영구적인 시신경 손상 및 이에 따른 시야 손실을 초래하여, 설명으로 진행될 수 있다.

[0182] 본 발명의 의미 내에서, 죽상 동맥경화증(동맥경화성 혈관 질환 또는 ASVD로도 공지됨)은 콜레스테롤과 같은 지방 물질이 축적된 결과로서 동맥 벽이 두꺼워진 상태이다. 이는 동맥 혈관에서 발생하는 증후군이며, 대식세포 백혈구의 축적으로 인한 광범위한 부분에서의 동맥 벽의 만성 염증 반응이고, 저밀도 지질단백질(콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 운반하는 혈장 단백질)에 의해 촉진되며, 기능성 고밀도 지질단백질(HDL)에 의해 상기 대식 세포로부터 지방 및 콜레스테롤이 적절히 제거되지 않는다.

[0183] "이상지질혈증/고지질혈증"이란 용어는 지질단백질 과생성 또는 결핍을 포함하는 지질단백질 대사 장애로서 정의된다. 이상지질혈증은 총 콜레스테롤, 저밀도 지질단백질(LDL) 콜레스테롤 및 트리글리세라이드의 혈중 농도 상승, 및 "양질의" 고밀도 지질단백질(HDL) 콜레스테롤의 혈중 농도 감소에 의해 발현될 수 있다. 본 발명의 의미 내에서, 이상지질혈증/고지질혈증은 성인의 LDL 콜레스테롤 수준이 100mg/dl(2.60mmol/l)를 초과하고, HDL 콜레스테롤 수준이 40mg/dl(1.02mmol/l) 이하이며, 트리글리세라이드 수준이 150mg/dl(1.7mmol/l)를 초과 할 때를 나타낸다.

[0184] "예방적으로 치료하는" 및 "예방하는"이란 용어는 상호교환하여 사용된다.

상세한 설명

[0186] 본 발명에 따른 측면들, 특히 약제학적 조성물, 방법 및 용도는 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 나타낸다.

[0187] 본 발명에 따른 측면, 특히 약제학적 조성물, 방법 및 용도는, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애 (IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 죽상 동맥경화증, 녹내장, 이상지질혈증/고지질혈증 및 고혈당증으로부터 선택된 하나 이상의 상태의 치료 또는 예방에 적합한 적어도 하나의 치료제(2)를 나타낸다.

[0188] 바람직하게는, 상기 적어도 하나의 제2 치료제(2)는 다음으로 이루어진 그룹들 2.a) 내지 2.q)로부터 선택된다:

[0189] 2.a) 비구아니드,

[0190] 2.b) 설포닐우레아,

[0191] 2.c) 메티글리니드,

[0192] 2.d) 티아졸리딘디온,

[0193] 2.e) 알파-글루코시다제 억제제,

[0194] 2.f) 인슐린 및 인슐린 유사체,

[0195] 2.g) 디펩티딜 웨პ티다제 IV 억제제(DPP IV 억제제)

[0196] 2.h) SGLT 2 억제제,

[0197] 2.i) PPAR 감마/알파 조절제,

[0198] 2.j) 포도당-의존성 인슐린 분비 플리펩티드 작용제,

[0199] 2.k) 베타-3 작용제,

[0200] 2.l) GLP1 및 GLP1 유사체,

[0201] 2.m) PPAR 감마 조절제,

[0202] 2.n) HMG-CoA 리덕타제 억제제,

[0203] 2.o) PPAR 델타 조절제,

[0204] 2.p) 11-베타-하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 억제제, 및

- [0205] 2.q) SGLT 1/2 억제제.
- [0206] 더욱 바람직하게는, 상기 적어도 하나의 제2 치료제(2)는 상술 및 후술된 바와 같은 그룹들 2.a), 2.g) 및 2.h)로부터 선택된다.
- [0207] 비구아니드의 예는 메트포르민(2.a1), 펜포르민(2.a2) 및 부포르민(2.a3)이다. 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염은 비구아니드, 예를 들면, 메트포르민과 병용되어 당 조절을 개선할 수 있고, 비구아니드와 상승적으로 작용하여 체중을 감소시킬 수 있으며, 이는 2형 진성 당뇨병과 통상적으로 관련된 대사 증후군에 전반적인 유리한 효과들을 갖는다.
- [0208] 설포닐우레아의 예는 클로르프로파미드(2.b1), 아세토헥사미드(2.b2), 툴라자미드(2.b3), 글리벤클라미드(2.b4), 툴부타미드(2.b5), 글리메피리드(2.b6), 글리피지드(2.b7), 글리퀴돈(2.b8), 글리보르누리드(2.b9), 글리부리드(2.b10) 및 글리클라지드(2.b11)이다. 설포닐우레아의 효능은 치료 과정 동안 소멸되기 때문에, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염과 설포닐우레아의 병용물은 우수한 당 조절의 관점에서 환자에게 추가의 이익을 제공할 수 있다. 이러한 병용물은 또한 설포닐우레아의 원치않는 부작용인 저혈당증의 경감으로 이해될 수 있는 설포닐우레아의 용량 감소를 허용할 수 있다.
- [0209] 메글리티니드의 예는 나테글리니드(2.c1), 레파글리니드(2.c2) 및 미티글리니드(2.c3)이다. 메글리티니드의 효능은 치료 과정 동안 소멸되기 때문에, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염과 메글리티니드의 병용물은 우수한 당 조절의 관점에서 환자에게 추가의 이익을 제공할 수 있다. 이러한 병용물은 또한 메글리티니드의 원치않는 부작용인 저혈당증의 경감으로 이해될 수 있는 메글리티니드의 용량 감소를 허용할 수 있다.
- [0210] 티아졸리딘디온의 예는 피오글리타존(2.d1), 로시글리타존(2.d2), 트로글리타존(2.d3) 및 시글리타존(2.d4)이다. 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염과 티아졸리딘디온의 병용물로부터의 추가의 이익은 혈당의 상승적 감소, 개선된 당 조절, 티아졸리딘디온에 의해 유발되는 체액 정체 개선 및 티아졸리딘디온의 사용과 관련한 체중 증가 감소 또는 무력화와 관련될 수 있다.
- [0211] 알파-글루코시다제 억제제의 예는 미글리톨(2.e1), 아카르보스(2.e2) 및 보글리보스(2.e3)이다. 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염 및 알파-글루코시다제 억제제의 병용물은 이들의 혈당 강하 효과를 추가할 것이며, 불쾌한 위장 부작용과 통상적으로 관련이 있는 알파-글루코시다제 억제제의 용량 감소를 허용할 수 있어서, 이의 내약성을 더 좋게 하고 환자의 치료 순응도를 개선할 수 있다.
- [0212] 인슐린 및 인슐린 유사체의 예는 인슐린 리스프로(Humalog®)(2.f1), 인슐린 아스파르타트(Novorapid®)(2.f2), 인슐린 글루리신(Apidra®)(2.f3), 래귤라 인슐린(2.f4)과 같은 속효성(short acting) 인슐린, NPH-인슐린과 같은 중간형(intermediate acting) 인슐린 및 렌테(2.f5) 및 울트라렌테 인슐린(2.f6), 인슐린 클라르긴(Lantus®)(2.f7), 인슐린 데테미르(Levemir®)(2.f8)와 같은 지속형(long acting) 인슐린이다. 인슐린이란 용어는 재조합 인슐린을 포함한다. 인슐린의 사용은 통상적으로 인슐린의 동화 효과 뿐만 아니라 체액 정체의 결과로서 체중 증가와 관련이 있다. 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염과 인슐린 또는 인슐린 유사체의 병용은 더 낮은 용량의 인슐린으로 더 우수한 당 조절을 달성할 것이다.
- [0213] DPP IV 억제제의 예는 데나글립틴(2.g1), 카르메글립틴(2.g2), 멜로글립틴(2.g3), 시타글립틴(2.g4), 빌다글립틴(2.g5), 삭사글립틴(2.g6), 리나글립틴(2.g7), 두토글립틴(2.g8), 게미글립틴(2.g9) 및 알로글립틴(2.g10)이다. 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염과 DPP IV 억제제의 병용은 당 조절을 개선할 것으로 예상된다.
- [0214] SGLT 2 억제제의 예는 6-(4-에틸벤질)-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-2-메톡시-벤조니트릴(2.h1), 2-(4-에틸벤질)-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-5-메톡시-벤조니트릴(2.h2), 1-시아노-2-(4-에틸벤질)-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-5-메틸-벤젠(2.h3), 2-(4-에틸벤질)-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-5-하이드록시-벤조니트릴(2.h4), 2-(4-에틸벤질)-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-벤조니트릴(2.h5), 2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-벤조니트릴(2.h6), 1-클로로-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-2-[4-((β -D-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠(2.h7), 1-클로로-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-2-[4-((β -D-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠(2.h8), 1-클로로-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠(2.h9), 1-메틸-2-[4-((R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-벤젠(2.h10), 1-메틸-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-4-(β -D-글루코파라노스-1-일)-벤젠(2.h11), 다파글리플로진(2.h12), 아티글리플로진(2.h13), 레모글리플로진(2.h14), 세르글리플로진(2.h15) 및 카나글리플로진(2.h16)이다. 화학식 I의 화합물,

이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염과 SGLT 2 억제제의 병용은 당 조절을 개선할 것으로 예상된다.

[0215] 화합물 2.h1 내지 2.h11 및 이들의 합성 방법은, 예를 들면, 하기 특허 출원에 기술되어 있다: WO 제2005/092877호, WO 제2006/117360호, WO 제2006/117359호, WO 제2006/120208호, WO 제2006/064033호, WO 제2007/031548호, WO 제2007/093610호, WO 제2008/020011호, WO 제2008/055870호.

[0216] PPAR 감마/알파 조절제의 예는 테사글리타자르(2.i1), 무라글리타자르(2.i2) 및 KRP297(2.i3)이다. 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염과 PPAR 감마/알파 조절제의 병용은 당 조절을 개선할 것으로 예상된다.

[0217] 포도당-의존성 인슐린 분비 폴리펩티드 작용제의 예는 프람린티드(2.j1) 및 암린(2.j2)이다. 이러한 제2 치료제(2)와의 병용은 당 조절을 개선할 것으로 예상된다.

[0218] 베타-3 작용제의 예는 리토베그론(2.k1), YM 178(2.k2), 솔라베그론(2.k3), 탈리베그론(2.k4), N-5984(2.k5), GRC-1087(2.k6), 라파베그론(2.k7) 및 FMP825(2.k8)이다. 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염과 베타-3 작용제의 병용은 당 조절을 개선할 것으로 예상된다.

[0219] GLP1 및 GLP1 유사체의 예는 엑세나티드(2.11), 리라글루티드(2.12) 및 타스포글루ти드(2.13)이다. 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염과 GLP-1 유사체의 병용은 당 조절을 개선하고 GLP-1 유사체에 체중 감소 효과를 추가할 것으로 예상된다.

[0220] PPAR 감마 조절제의 예는 메타글리다센(2.m1)이다. 화합물 화학식 I의 화합물, 이의 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염과 PPAR 감마 조절제의 병용은 당 조절을 개선할 것으로 예상된다.

[0221] HMG-CoA 리덕타제 억제제의 예는 심바스타틴(2.n1), 로바스타틴(2.n2) 및 프라바스타틴(2.n3)이다. 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염과 HMG-CoA 리덕타제 억제제의 병용은 당 조절을 개선할 것으로 예상된다.

[0222] PPAR 델타 조절제의 예는 GW 501516(2.o1), GW 0742(2.o2), L165041(2.o3), LY 465608(2.o4) 및 L-796449(2.o5)이다.

[0223] 상기 적어도 하나의 제2 치료제가 11-베타-하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 억제제인 경우, 이러한 제2 치료제는 화학식 I의 화합물 외의 화합물이라는 것을 이해할 것이다. 상기 적어도 하나의 제2 치료제로서 유용한 11-베타-하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 억제제의 예는 (S)-6-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-((S)-1-(4-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)페닐)에틸)-6-페닐-1,3-옥사지난-2-온(2.p1) 및 3-((S)-1-[4-(1-사이클로프로필-2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-페닐]-에틸)-(S)-6-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-6-페닐-[1,3]옥사지난-2-온(2.p2)이다. 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염과 추가의 11-베타-하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 억제제(이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함함)의 병용은 당 조절을 개선할 것으로 예상된다.

[0224] SGLT 1/2 억제제의 예는 LX4211(2.q1)이다. 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염과 SGLT 1/2 억제제의 병용은 당 조절을 개선할 것으로 예상된다.

[0225] 더욱 더 바람직하게는, 상기 적어도 하나의 제2 치료제(2)는 (2.a1), (2.d1), (2.g7) 및 (2.h9)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0226] 가장 바람직하게는, 상기 적어도 하나의 제2 치료제(2)는 (2.a1), (2.g7), (2.h9)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0227] 또한, 치료제(2)는 GPR119 작용제로부터 선택될 수도 있다.

[0228] 본 발명에 따르면, 상기 열거된 제2 치료제(2)의 정의는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 뿐만 아니라 이의 수화물, 용매화물 및 다형체 형태들도 포함한다는 것을 이해해야 한다.

[0229] 따라서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물, 방법 및 용도는 표 1로부터 선택되는 병용물에 관한 것이다.

표 1

조성물 번호	화합물 1	제 2 치료제(2)
1	화학식 I의 화합물	2.a1
2	화학식 I의 화합물	2.a2
3	화학식 I의 화합물	2.a3
4	화학식 I의 화합물	2.b1
5	화학식 I의 화합물	2.b2
6	화학식 I의 화합물	2.b3
7	화학식 I의 화합물	2.b4
8	화학식 I의 화합물	2.b5
9	화학식 I의 화합물	2.b6
10	화학식 I의 화합물	2.b7
11	화학식 I의 화합물	2.b8
12	화학식 I의 화합물	2.b9
13	화학식 I의 화합물	2.b10
14	화학식 I의 화합물	2.b11
15	화학식 I의 화합물	2.c1
16	화학식 I의 화합물	2.c2
17	화학식 I의 화합물	2.c3
18	화학식 I의 화합물	2.d1
19	화학식 I의 화합물	2.d2
20	화학식 I의 화합물	2.d3
21	화학식 I의 화합물	2.d4
22	화학식 I의 화합물	2.e1
23	화학식 I의 화합물	2.e2
24	화학식 I의 화합물	2.e3
25	화학식 I의 화합물	2.f1
26	화학식 I의 화합물	2.f2
27	화학식 I의 화합물	2.f3
28	화학식 I의 화합물	2.f4
29	화학식 I의 화합물	2.f5
30	화학식 I의 화합물	2.f6
31	화학식 I의 화합물	2.f7
32	화학식 I의 화합물	2.f8
33	화학식 I의 화합물	2.g1
34	화학식 I의 화합물	2.g2

[0230]

35	화학식 I의 화합물	2.g3
36	화학식 I의 화합물	2.g4
37	화학식 I의 화합물	2.g5
38	화학식 I의 화합물	2.g6
39	화학식 I의 화합물	2.g7
40	화학식 I의 화합물	2.g8
41	화학식 I의 화합물	2.g9
42	화학식 I의 화합물	2.g10
43	화학식 I의 화합물	2.h1
44	화학식 I의 화합물	2.h2
45	화학식 I의 화합물	2.h3
46	화학식 I의 화합물	2.h4
47	화학식 I의 화합물	2.h5
48	화학식 I의 화합물	2.h6
49	화학식 I의 화합물	2.h7
50	화학식 I의 화합물	2.h8
51	화학식 I의 화합물	2.h9
52	화학식 I의 화합물	2.h10
53	화학식 I의 화합물	2.h11
54	화학식 I의 화합물	2.h12
55	화학식 I의 화합물	2.h13
56	화학식 I의 화합물	2.h14
57	화학식 I의 화합물	2.h15
58	화학식 I의 화합물	2.h16
59	화학식 I의 화합물	2.i1
60	화학식 I의 화합물	2.i2
61	화학식 I의 화합물	2.i3
62	화학식 I의 화합물	2.j1
63	화학식 I의 화합물	2.j2
64	화학식 I의 화합물	2.k1
65	화학식 I의 화합물	2.k2
66	화학식 I의 화합물	2.k3
67	화학식 I의 화합물	2.k4
68	화학식 I의 화합물	2.k5
69	화학식 I의 화합물	2.k6
70	화학식 I의 화합물	2.k7
71	화학식 I의 화합물	2.k8

[0231]

72	화학식 I의 화합물	2.l1
73	화학식 I의 화합물	2.l2
74	화학식 I의 화합물	2.l3
75	화학식 I의 화합물	2.m1
76	화학식 I의 화합물	2.n1
77	화학식 I의 화합물	2.n2
78	화학식 I의 화합물	2.n3
79	화학식 I의 화합물	2.o1
80	화학식 I의 화합물	2.o2
81	화학식 I의 화합물	2.o3
82	화학식 I의 화합물	2.o4
83	화학식 I의 화합물	2.o5
84	화학식 I의 화합물	2.p1
85	화학식 I의 화합물	2.p2
86	화학식 I의 화합물	2.q1

[0232]

본 발명이 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에 대해 언급할 때, 이는 주로 사람의 치료 및 예방에 관한 것이

지만, 상기 약제학적 조성물은 또한 수의학에서 포유동물에 대해 상응하게 사용될 수 있다.

[0234] 상술된 바와 같이, 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 투여에 의해 그리고 특히 상기 조성물 내의 화학식 I의 화합물의 활성을 고려해 볼 때, 세포내 코르티솔 수준이 감소하여 인슐린 감수성 및 당 조절이 개선된다. 따라서, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 유리하게는 과체중, I형 비만, II형 비만, III형 비만, 내장 비만 및 복부 비만으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 중 하나 이상을 진단받은 상기 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자들 또는 체중 증가가 금기된 개체들에 적합하다.

[0235] 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 특히 상기 조성물 내의 화학식 I의 화합물은, 특히 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈(HbA1c)의 감소를 고려하여, 당 조절에 관해 매우 양호한 효능을 나타낸다.

[0236] 추가로, 본 발명에 따른 방법 및/또는 용도는 다음 상태들 중 하나, 둘 또는 그 이상을 나타내는 환자들에게 유리하게 적용될 수 있다:

[0237] (a) 110mg/dl 초과, 특히 125mg/dl 초과의 공복 혈당 또는 혈청 당 농도;

[0238] (b) 140mg/dl 이상의 식후 혈장 당;

[0239] (c) 6.5% 이상, 특히 8.0% 이상의 HbA1c 값.

[0240] 본 발명은 또한 2형 당뇨병을 갖거나 당뇨병 전단계의 초기 징후를 나타내는 환자에서 당 조절을 개선하기 위한 약제학적 조성물의 용도를 기재한다. 따라서, 본 발명은 또한 당뇨병 예방을 포함한다. 따라서, 앞서 언급된 당뇨병 전단계의 징후가 나타나자 마자 당 조절 개선을 위해 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 사용하는 경우, 현증 2형 진성 당뇨병의 발병이 지연되거나 예방될 수 있다.

[0241] 추가로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 인슐린 의존성을 갖는 환자, 즉 인슐린 또는 인슐린 유도체 또는 인슐린 대체물 또는 인슐린 또는 이의 유도체 또는 대체물을 포함하는 제형으로 치료되거나 또는 달리 치료될 것이거나 치료가 필요한 환자의 처치에 특히 적합하다. 상기 환자에는 2형 당뇨병 환자 및 1형 당뇨병 환자가 포함된다.

[0242] 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 사용함으로써, 불충분한 당 조절을 갖는 환자, 특히 항당뇨병 약물, 예를 들면, 최대 허용량의 메트포르민 또는 세포닐우레아계 항당뇨병제 경구 단일요법을 이용한 치료에도 불구하고 불충분한 당 조절을 갖는 환자에서도 당 조절의 개선이 달성될 수 있음을 발견할 수 있다. 메트포르민의 최대 허용량은, 예를 들면, 1일 3회 850mg 또는 이의 모든 등가량이다. 본 발명의 범위 내에서, "불충분한 당 조절"이란 용어는 환자의 HbA1c 값이 6.5% 초과, 특히 8% 초과인 상태를 의미한다.

[0243] 따라서, 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 것을 필요로 하는, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성, 대사 증후군 및/또는 2형 또는 1형 진성 당뇨병을 진단받은 환자에서, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 상기 및 하기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용하여 투여하거나 교대로 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 방법이 제공된다.

[0244] 추가로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 다음 상태들 중 하나 이상을 진단받은 환자들을 치료하는 데 특히 적합하다:

[0245] (a) 비만(I형, II형 및/또는 III형 비만을 포함함), 내장 비만 및/또는 복부 비만,

[0246] (b) 트리글리세라이드 혈중 농도 $\geq 150\text{mg/dl}$,

[0247] (c) HDL-콜레스테롤 혈중 농도: 여성 환자의 경우 $< 40\text{mg/dl}$, 남성 환자의 경우 $< 50\text{mg/dl}$,

[0248] (d) 수축기 혈압 $\geq 130\text{mmHg}$ 및 확장기 혈압 $\geq 85\text{mmHg}$,

[0249] (e) 공복 혈당 수준 $\geq 110\text{mg/dl}$.

[0250] (f) LDL-콜레스테롤 혈중 농도 $\geq 130\text{mg/dl}$.

[0251] 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군을 진단받은 환자는 심혈관 질환, 예를 들면, 심근 경색증, 관동맥 심장 질환, 심부전, 혈전색전증 진행의 위험이 증가하는 것으로 사료된다. 본 발명에 따른 당 조절은 심혈관 위험의 감소를 유도할 수 있다.

- [0252] 본 발명에 따른 약제학적 조성물에 의해, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 또 다른 항당뇨병 약물, 예를 들면, 메트포르민을 사용한 단일요법이 금기되는 환자 및/또는 치료적 용량에서 이러한 약물에 대해 불내성을 갖는 환자에 유리하게 적용될 수 있다. 특히, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 신부전 또는 신장 질환, 심장 질환, 심부전, 간 질환, 폐 질환, 이화 상태 및/또는 랙트산증의 장애들 중의 하나 이상에 대한 위험 증가를 나타내거나, 위험 증가를 갖는 환자, 또는 임신 중이거나 수유 중인 여성 환자에 유리하게 적용될 수 있다.
- [0253] 추가로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 투여는 저혈당증 위험을 전혀 나타내지 않거나 낮게 나타낸다는 것을 발견할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 저혈당증 위험 증가를 나타내거나, 위험 증가를 갖는 환자에도 유리하게 적용될 수 있다.
- [0254] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 상술 및 후술된 바와 같은 질환 및/또는 상태의 장기간의 치료 또는 예방, 특히 2형 진성 당뇨병 환자의 장기간의 당 조절에 특히 적합하다.
- [0255] 상기 및 하기 사용된 바와 같은 용어 "장기간"은 12주 초과, 바람직하게는 25주 초과, 더욱 바람직하게 1년 초과의 기간 내의 환자의 치료 또는 투여를 나타낸다.
- [0256] 따라서, 본 발명의 특히 바람직한 양태는 2형 진성 당뇨병, 특히 후기 단계 2형 진성 당뇨병 환자, 특히 과체중, 비만(I형, II형 및/또는 III형 비만을 포함함), 내장 비만 및/또는 복부 비만을 추가적으로 진단받은 환자에서의 당 조절 개선, 특히 장기간의 당 조절 개선을 위한 요법, 바람직하게는 경구 요법을 위한 방법을 제공한다.
- [0257] 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 수화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 적어도 하나의 제2 치료제(2)와 병용하여 투여하면 통상적인 방식의 단일요법에 사용되는 화학식 I의 화합물 또는 개별 제2 치료제(2)에 비해 상가 효과 또는 상가 효과 이상의 효과를 가질 수 있으며 용량 감소, 부작용 감소 및/또는 투여 간격 연장을 제공할 수 있다. 앞서 언급된 효과들은 화학식 I의 화합물과 제2 치료제(2)를 병용하여 투여하는 경우, 예를 들면, 동시에 투여하는 경우 및 이들을 교대로 투여하는 경우, 예를 들면, 개별 제형으로서 연속적으로 투여하는 경우 둘 다에서 관찰된다. 제2 치료제가 주사형 제제, 특히 주사형 생물학적 제제인 경우, 화학식 I의 화합물의 병용에 대한 또 다른 이익, 예를 들면, 투여 간격 및/또는 용량 감소에 의한 비용 절감이 나타날 수 있다.
- [0258] 환자에게 투여되는 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 양 및 본 발명에 따른 치료 또는 예방에 사용하기 위해 필요한 양은, 투여 경로, 치료 또는 예방이 필요한 상태의 성질 및 중증도, 환자의 연령, 체중 및 상태 및 동시에 사용되는 약제에 따라 달라지며, 궁극적으로는 주치의의 재량에 따르는 것으로 이해된다. 그러나, 일반적으로 화학식 I의 화합물 및 적어도 하나의 제2 치료제(2)는 이들의 병용 투여 또는 교대 투여에 의해 치료될 환자의 당 조절이 개선되기에 충분한 양으로 약제학적 조성물 또는 용량형에 포함된다.
- [0259] 이하, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 방법 및 용도에 사용되는 화학식 I의 화합물 및 제2 치료제(2)의 양의 바람직한 범위에 대해 설명한다. 상기 범위는 성인 환자에 대해 1일 투여되는 양을 말하며, 1일 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 투여에 대해 및 기타 투여 경로 및 환자의 연령에 대해 상응하게 조정될 수 있다.
- [0260] 본 발명의 범위 내에서, 상기 약제학적 조성물(인슐린 및 GLP-1 작용제는 제외됨)은 바람직하게는 경구 투여된다. 기타의 투여 형태도 가능하며, 이는 아래에 설명된다. 바람직하게는, 화학식 I의 화합물을 포함하는 용량 형은 경구 투여된다. 제2 치료제의 투여 경로는 일반적으로 익히 공지되어 있다.
- [0261] 일반적으로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 방법에서 화학식 I의 화합물의 양은 바람직하게는 상기 화합물을 사용하는 단일요법에서 통상적으로 권장되는 양의 1/10 내지 1/1 범위이다. 유리하게는, 본 발명에 따른 병용 요법은 단일요법 또는 통상적 치료제에 사용되는 화학식 I의 화합물 또는 개별 제2 치료제(2)의 용량보다 더 낮은 용량을 사용하여, 상기 약제들을 단일요법에서 사용할 때 발생하는 가능한 독성 및 유해 효과들을 방지한다.
- [0262] 화학식 I의 화합물의 양은 바람직하게는 1일 0.1mg 내지 1000mg 또는 0.1 내지 100mg, 더욱 더 바람직하게는 1 내지 50mg 또는 2 내지 50mg 범위이다. 경구 투여가 바람직하다. 따라서, 약제학적 조성물은 앞서 언급된 양을 1일 1회 투여로 포함할 수 있거나, 0.05mg 내지 500mg, 더욱 바람직하게는 0.05 내지 50mg 또는 0.5 내지 25mg을 1일 2회 투여로 포함할 수 있다.
- [0263] 일반적으로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 방법에서 제2 치료제(2)의 양은 바람직하게는 상기 제2 치료제를 사용하는 단일요법에서 통상적으로 권장되는 양의 1/5 내지 1/1 범위이다.

- [0264] 메트포르민의 바람직한 용량 범위는 1일 100 내지 4000mg, 특히 200 내지 3500mg, 가장 바람직하게는 500 내지 3000mg이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 100 내지 3000mg, 50 내지 1500mg 및 35 내지 1000mg이다. 예를 들면, 1일 1회, 2회 또는 3회 500 또는 850mg, 1일 1회 또는 2회 1000mg 또는 1일 1회 2000mg이다.
- [0265] 피오글리타존의 바람직한 용량 범위는 1일 5 내지 50mg이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 5 내지 50mg, 2 내지 25mg 및 2 내지 20mg이다. 예를 들면, 1일 1회 15, 30 또는 45mg이다.
- [0266] 로시글리타존의 바람직한 용량 범위는 1일 1mg 내지 10mg이다. 1일 1회 또는 2회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 4 내지 8mg 및 4mg이다.
- [0267] (상술된 바와 같은 피오글리타존 또는 로시글리타존 이외의) 티아졸리딘디온의 바람직한 용량 범위는 1일 2 내지 100mg이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 2 내지 100mg, 1 내지 50mg 및 1 내지 33mg이다.
- [0268] 미글리톨의 바람직한 용량 범위는 1일 10 내지 300mg이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 10 내지 300mg, 5 내지 150mg 및 3 내지 100mg이다. 예를 들면, 1일 1회, 2회 또는 3회 50 또는 100mg이다.
- [0269] 글리벤클라미드의 바람직한 용량 범위는 1일 1 내지 20mg이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 1 내지 20mg, 0.5 내지 10mg 및 0.5 내지 7mg이다.
- [0270] 톨부타미드의 바람직한 용량 범위는 1일 100 내지 3000mg, 바람직하게는 500 내지 3000mg이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 100 내지 3000mg, 50 내지 1500mg 및 35 내지 1000mg이다.
- [0271] 글리메피리드의 바람직한 용량 범위는 1일 0.5 내지 10mg, 특히 1 내지 6mg이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 0.5 내지 10mg, 0.25 내지 5mg 및 0.2 내지 3mg이다.
- [0272] 글리피지드의 바람직한 용량 범위는 1일 1 내지 50mg, 특히 2.5 내지 40mg이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 1 내지 50mg, 0.5 내지 25mg 및 0.3 내지 17mg이다.
- [0273] 글리퀴돈의 바람직한 용량 범위는 1일 10 내지 150mg, 특히 30 내지 120mg이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 10 내지 150mg, 5 내지 75mg 및 3 내지 50mg이다.
- [0274] 글리보르누리드의 바람직한 용량 범위는 1일 5 내지 75mg이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 5 내지 75mg, 3 내지 40mg 및 2 내지 25mg이다.
- [0275] 글리클라지드의 바람직한 용량 범위는 1일 25 내지 320mg, 특히 80 내지 160mg이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 25 내지 320mg, 12 내지 160mg 및 10 내지 80mg이다.
- [0276] 나테글리니드의 바람직한 용량 범위는 1일 15 내지 540mg, 특히 60 내지 360mg이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 15 내지 360mg, 7 내지 180mg 및 5 내지 120mg이다.
- [0277] 레페글리니드의 바람직한 용량 범위는 1일 0.1 내지 16mg, 특히 0.5 내지 12mg이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 0.1 내지 16mg, 0.05 내지 8mg 및 0.03 내지 5mg이다.
- [0278] 메타글리다센의 바람직한 용량 범위는 1일 40 내지 600mg, 특히 200 내지 600mg이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 40 내지 600mg, 20 내지 300mg 및 15 내지 200mg이다.
- [0279] PPAR 감마/알파 조절제의 바람직한 용량 범위는 1일 0.5 내지 10mg, 특히 2.5 내지 5mg이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 0.5 내지 10mg, 0.2 내지 5mg 및 0.1 내지 3mg이다.

- [0280] 프람린티드의 바람직한 용량 범위는 1일 15 μg 내지 120 μg 이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 15 내지 120 μg , 8 내지 60 μg 및 5 내지 40 μg 이다.
- [0281] 알파 글루코시다제 억제제의 바람직한 용량 범위는 1일 0.1 내지 500mg이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 0.1 내지 500mg, 0.05 내지 250mg 및 0.03 내지 133mg이다.
- [0282] 보글리보스의 바람직한 용량 범위는 1일 0.1 내지 2.0mg, 특히 1일 0.2 내지 1.0mg이다. 1일 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 0.1 내지 0.5mg 및 0.1 내지 0.3mg이다.
- [0283] 아카르보스의 바람직한 용량 범위는 1일 50 내지 300mg, 특히 1일 150 내지 300mg이다. 1일 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 100 내지 150mg 및 50 내지 100mg이다. 예를 들면, 1일 2회 또는 3회 50 또는 100mg이다.
- [0284] 인슐린의 바람직한 용량 범위는 1일 1 내지 250IU이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 1 내지 250IU, 0.5 내지 125IU 및 0.3 내지 90IU이다. "IU"란 용어는 국제 단위를 의미한다.
- [0285] 리나글립틴의 바람직한 용량 범위는 1일 1 내지 10mg, 특히 1일 3 내지 6mg이다. 1일 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 1 내지 5mg 및 2 내지 3mg이다.
- [0286] 그룹 2.h의 화합물의 바람직한 용량 범위는 1일 1 내지 100mg, 특히 1일 5 내지 50mg, 더욱 바람직하게는 10 내지 25mg이다. 1일 2회 또는 3회 투여를 위한 상기 약제학적 조성물 중 양의 바람직한 범위는 각각 5 내지 50mg 및 10 내지 25mg이다.
- [0287] 본 발명에 따른 약제학적 조성물 중의 화학식 I의 화합물 및 제2 치료제(2)의 양은 상기 제공된 바와 같은 각각의 용량 범위에 상응한다. 예를 들면, 약제학적 조성물은 2.5 내지 100mg의 양의 화학식 I의 화합물 및 50 내지 1500mg의 양의 메트포르민을 포함한다.
- [0288] 본 발명에 따른 방법 및 용도에서 화학식 I의 화합물 및 적어도 하나의 제2 치료제(2) 성분은 병용하여 투여되거나 교대로 투여된다. "병용 투여"란 용어는 상기 활성 성분들을 둘 다 동일한 시간에, 즉 동시에, 또는 본질적으로 동일한 시간에 투여하는 것을 의미한다. "교대 투여"란 용어는 먼저 제1 활성 성분을 투여하고 소정 시간 후에 제2 활성 성분을 투여하는 것, 즉 상기 활성 성분들을 둘 다 순차적으로 투여하는 것을 의미한다. 상기 시간은 30분 내지 12시간 범위일 수 있다. 병용 또는 교대 투여는 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회일 수 있다.
- [0289] 화학식 I의 화합물과 적어도 하나의 제2 치료 성분(2)의 병용 투여에 관해, 모든 활성 성분들은 단일 용량형, 예를 들면, 정제 또는 캡슐제로서 존재할 수 있거나, 각각의 활성 성분이 개별 용량형으로서, 예를 들면, 2개의 상이하거나 동일한 용량형으로서 존재할 수 있다.
- [0290] 각각의 활성 성분의 교대 투여에 관해, 각각의 활성 성분은 개별 용량형으로서, 예를 들면, 2개의 상이하거나 동일한 용량형으로서 존재한다.
- [0291] 따라서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물 및 적어도 하나의 제2 치료제(2)를 둘 다 포함하는 단일 용량형으로서 뿐만 아니라 하나의 용량형이 화학식 I의 화합물을 포함하고 또 다른 용량형이 적어도 하나의 제2 치료제(2)를 포함하는 개별 용량형으로서 존재할 수 있다.
- [0292] 하나의 활성 성분을, 예를 들면, 1일 1회 투여될 필요가 있는 다른 활성 성분에 비해 더 자주, 예를 들면, 1일 2회 투여해야 하는 경우가 발생할 수 있다. 따라서, "병용 또는 교대 투여"란 용어는 또한, 먼저 상기 활성 성분들을 둘 다 병용 또는 교대 투여하고 소정 시간 후에 하나의 활성 성분만을 다시 투여하거나 이의 역으로 투여하는 투여 방식도 포함한다.
- [0293] 따라서, 본 발명은 또한, 하나의 용량형이 화학식 I의 화합물을 포함하고 또 다른 용량형이 적어도 하나의 제2 치료제(2)를 포함하는 개별 용량형으로서 존재하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0294] 개별 또는 다중 용량형으로서, 바람직하게는 부재 키트(kit of parts)로서 존재하는 약제학적 조성물은 환자 개개의 치료학적 요구에 유동적으로 부합하는 병용 요법에 유용하다.
- [0295] 바람직한 부재 키트는,
- [0296] (a) 화학식 I의 화합물 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 용량형을 함유하는 제1 용기,

및

[0297] (b) 적어도 하나의 제2 치료제(2) 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 용량형을 함유하는 제2 용기

[0298] 를 포함한다.

[0299] 본 발명의 추가의 측면은, 본 발명에 따른 개별 용량형으로서 존재하는 약제학적 조성물 및 상기 개별 용량형의 병용 또는 교대 투여에 대한 설명서를 포함하는 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함하는 제조물이다.

[0300] 본 발명의 다른 추가의 측면은, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제 및 상기 약제와 본 발명에 따른 적어도 하나의 제2 치료제(2)를 포함하는 약제와의 병용 또는 교대 투여에 대한 설명서를 포함하는 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함하는 제조물이다.

[0301] 본 발명의 또 다른 추가의 측면은, 본 발명에 따른 적어도 하나의 제2 치료제(2)를 포함하는 약제 및 상기 약제 와 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제와의 병용 또는 교대 투여에 대한 설명서를 포함하는 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함하는 제조물이다.

[0302] 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 바람직한 용량은 편리하게는 1일 1회 제공될 수 있거나, 예를 들면, 1일 2회, 3회 또는 그 이상의 용량으로서 적절한 간격으로 투여되는 분리된 용량으로 제공될 수 있다.

[0303] 상기 약제학적 조성물은 액체 또는 고체 형태로 또는 흡입 또는 퉁기기에 의한 투여에 적합한 형태로 경구, 직장, 비강, 국소(흡수 및 흡수를 포함함), 경피, 질내 또는 비경구(근육내, 피하 및 정맥내를 포함함) 투여용으로 제형화될 수 있다. 경구 투여가 바람직하다. 상기 제형은, 적절한 경우, 편리하게는 구별된 용량 단위로 제공될 수 있고, 약제 기술 분야에 익히 공지된 방법들 중 어느 것으로 제조될 수 있다. 모든 방법들은 활성 성분을 액상 담체 또는 미분된 고체상 담체 또는 이들 둘 다와 같은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합한 후, 필요한 경우, 생성물을 목적하는 제형으로 성형하는 단계를 포함한다.

[0304] 상기 약제학적 조성물은 정제, 과립제, 미세 과립제, 산제, 캡슐제, 당의정제, 연질 캡슐제, 환제, 경구 용제, 시럽제, 건조 시럽제, 씹어먹는 정제, 트로키제, 발포성 정제, 점액제, 혼탁제, 속봉해정, 경구용 속분산 정제 등의 형태로 제형화될 수 있다.

[0305] 상기 약제학적 조성물 및 상기 용량형은 바람직하게는 제형의 기타 성분들과 상용가능하고 이의 수용자에 유해하지 않다는 의미에서 "허용"되어야 하는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.

[0306] 경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 편리하게는 각각 소정량의 활성 성분을 함유하는, 연질 젤라틴 캡슐제를 포함하는 캡슐제, 당의정제 또는 정제와 같은 개별 단위로서; 산제 또는 과립제로서; 용제, 혼탁제 또는 유제로서, 예를 들면, 시럽제, 엘릭시르제 또는 자가-유화 전달 시스템(SEDDS)으로서 제공될 수 있다. 상기 활성 성분은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 제공될 수도 있다. 경구 투여용 정제 및 캡슐제는 결합제, 충전제, 윤활제, 봉해제 또는 습윤제와 같은 통상적 부형제를 함유할 수 있다. 상기 정제는 당업계에 익히 공지된 방법에 따라 피복될 수 있다. 경구 액상 제제는, 예를 들면, 수성 또는 유성 혼탁제, 용제, 유제, 시럽제 또는 엘릭시르제의 형태일 수 있거나, 사용전 물 또는 기타 적합한 비허클과 함께 구성하기 위한 건조 생성물로서 제공될 수 있다. 이러한 액상 제제는 혼탁제, 유화제, 비수성 비허클(식용 오일을 포함할 수 있음) 또는 보존제와 같은 통상의 첨가제를 함유할 수 있다.

[0307] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 또한 (예를 들면, 주사, 예를 들면, 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한) 비경구 투여용으로 제형화될 수 있고, 앰풀, 예비충전식 시린지, 소용적 주입의 단위 용량형으로 또는 보존제가 첨가된 다중 용량 용기에 제공될 수 있다. 상기 조성물은 이러한 형태를 유성 또는 수성 비허클 중의 혼탁액, 용액 또는 유화액으로서 취할 수 있으며, 혼탁제, 안정제 및/또는 분산제와 같은 통상의 제형화제를 함유할 수 있다. 달리, 상기 활성 성분은 사용전 적합한 비허클, 예를 들면, 멸균 벌열성 물질 제거수와 함께 구성하기 위한, 멸균 고체의 무균 단리에 의해 또는 용액으로부터의 동결건조에 의해 수득되는, 분말 형태로 존재할 수 있다.

[0308] 담체가 고체인 직장 투여에 적합한 약제학적 조성물은 가장 바람직하게는 단위 용량 좌제로서 제공된다. 적합한 담체에는 코코아 버터 및 당업계에서 통상적으로 사용되는 기타 재료가 포함되고, 좌제는 편리하게는 활성화합물(들)을 연질 또는 용융 담체(들)와 혼합한 후 금형 내에서 냉각 및 성형하여 형성할 수 있다.

[0309] 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 방법은 상기 활성 성분들 중 하나만을 포함하는 약제학적 조성물 및 방법에

비해 상술된 바와 같은 질환 및 상태의 치료 및 예방에 있어서 유리한 효과를 나타낸다. 유리한 효과는, 예를 들면, 효능, 용량 강도, 용량 빈도수, 약력학적 성질들, 약동학적 성질들, 부작용 등에 대하여 나타날 수 있다.

[0310] 본 발명의 범위 내에서 앞서 언급된 병용물들 중 어느 것은 당업계에 공지된 동물 모델에 의해 시험될 수 있다. 이하, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 방법의 약리학적으로 관련된 성질들을 평가하는 데 적합한 생체내 실험들에 대해 설명한다:

[0311] 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 방법은 과인슐린 또는 당뇨병 비-사람 영장류에서 시험될 수 있다.

[0312] 본 발명에 따른 병용물의 당 조절에 대한 효과는 상술된 동물 모델에서 화학식 I의 화합물 및 제2 치료제(2)의 단일 또는 다중 용량을 단독 및 병용 투여한 후 평균 공복 혈장 당을 추적하여 시험할 수 있다. 본 발명에 따른 병용물은 각각의 단일요법에 비해 평균 공복 당을 현저하게 감소시킨다. 또한, 상술된 동물 모델에서 화학식 I의 화합물 및 제2 치료제(2)의 다중 용량을 단독 및 병용 투여한 후, 혈중 HbA1c 또는 프룩토사민 값을 측정하여 당 조절에 대한 효과를 측정할 수 있다. 본 발명에 따른 병용물은 각각의 단일요법에 비해 HbA1c 또는 프룩토사민을 현저하게 감소시킨다.

[0313] 화학식 I의 화합물 또는 제2 치료제(2) 또는 상기 활성 성분들 둘 다의 가능한 용량 감소는 상술된 동물 모델에서 더 적은 용량의 병용물 및 단독요법의 당 조절에 대한 효과에 의해 시험될 수 있다. 본 발명에 따른 병용물은 위약 치료에 비해 더 낮은 용량에서 당 조절을 현저하게 개선하는 반면, 더 낮은 용량의 단일요법은 그렇지 않다.

[0314] 약제학적으로 허용되는 담체의 예는 당업자에게 공지되어 있다.

[0315] 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 본 발명에 따른 화합물은, 문헌에 기술된 바와 같은, 특히 WO 제11/057054호에 기술된 바와 같은 합성 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0316] 제2 치료제(2)의 합성 방법은 과학 문헌 및/또는 특허 공보에 기술되어 있다.

[0317] 화학식 I의 화합물 및/또는 제2 치료제(2)는 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염에는 염산, 황산 및 인산과 같은 무기 산의 염; 옥살산, 아세트산, 시트르산, 말산, 벤조산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 석신산 및 글루탐산과 같은 유기 카복실산의 염, 및 메탄설폰산 및 p-톨루엔설폰산과 같은 유기설폰산의 염이 포함된다. 염은 화합물과 산을 용매 및 분해제 중에서 적절한 양 및 비로 배합하여 형성할 수 있다. 이들은 또한 다른 염의 형태로부터 양이온 또는 음이온 교환에 의해 수득될 수도 있다.

[0318] 화학식 I의 화합물 및/또는 제2 치료제(2) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 수화물 또는 알코올 부가물과 같은 용매화물 형태로 존재할 수 있다.

[0319] 화학식 I의 화합물의 생물학적 성질들은, 예를 들면, WO 제11/057054호에 기술된 바와 같이 연구될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0320] 제형 실시예

[0321] 당업계에 공지된 방법들과 유사하게 수득될 수 있는 제형의 하기 실시예는 본 발명을 더욱 충분히 예시하기 위한 것이며 본 발명은 이들 실시예의 내용에 제한되지 않는다. "활성 물질"이란 용어는 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물, 즉 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 본 발명에 따른 제2 치료제(2) 또는 화학식 I의 화합물과 상기 제2 치료제(2)의 병용물, 예를 들면, 표 1에 열거된 바와 같은 병용물들로부터 선택된 병용물을 의미한다. 제2 치료제(2)를 위한 추가의 적합한 제형은 시판되는 제형들 또는 문헌에 기술된 제형들, 예를 들면, "Rote Liste®"(Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany)의 최신호 또는 "Physician's Desk Reference"의 최신호에 기재된 바와 같은 제형들일 수 있다.

[0322] 실시예 1: 10ml당 활성 물질 75mg을 함유하는 건조 앰풀

[0323] 조성:

[0324] 활성 물질 75.0mg

[0325] 만니톨 50.0mg

[0326] 주사용수 10.0ml가 되는 양

[0327] 제조:

[0328] 활성 물질과 만니톨을 물에 용해시킨다. 포장 후, 상기 용액을 동결-건조시킨다. 즉시 사용되는 용액을 제조하기 위해, 상기 생성물을 주사용수에 용해시킨다.

[0329] 실시예 2: 2ml당 활성 물질 35mg을 함유하는 건조 앰플

[0330] 조성:

[0331] 활성 물질 35.0mg

[0332] 만니톨 100.0mg

[0333] 주사용수 2.0ml가 되는 양

[0334] 제조:

[0335] 활성 물질과 만니톨을 물에 용해시킨다. 포장 후, 상기 용액을 동결-건조시킨다. 즉시 사용되는 용액을 제조하기 위해, 상기 생성물을 주사용수에 용해시킨다.

[0336] 실시예 3: 활성 물질 50mg을 함유하는 정제

[0337] 조성:

[0338] (1) 활성 물질 50.0mg

[0339] (2) 락토스 98.0mg

[0340] (3) 메이즈(maize) 전분 50.0mg

[0341] (4) 폴리비닐피롤리돈 15.0mg

[0342] (5) 스테아르산마그네슘 2.0mg

[0343] 215.0mg

[0344] 제조:

[0345] (1), (2) 및 (3)을 함께 혼합하고, (4)의 수용액과 함께 과립화한다. (5)를 상기 건조된 과립화 재료에 첨가한다. 상기 혼합물로부터 이중평면이고 양쪽에 깎은 면이 있으며 한쪽에 분할된 노치를 갖는 정제를 압축한다.

[0346] 정제의 직경: 9mm.

[0347] 실시예 4: 활성 물질 350mg을 함유하는 정제

[0348] 제조:

[0349] (1) 활성 물질 350.0mg

[0350] (2) 락토스 136.0mg

[0351] (3) 메이즈 전분 80.0mg

[0352] (4) 폴리비닐피롤리돈 30.0mg

[0353] (5) 스테아르산마그네슘 4.0mg

[0354] 600.0mg

[0355] (1), (2) 및 (3)을 함께 혼합하고, (4)의 수용액과 함께 과립화한다. (5)를 상기 건조된 과립화 재료에 첨가한다. 상기 혼합물로부터 이중평면이고 양쪽에 깎은 면이 있으며 한쪽에 분할된 노치를 갖는 정제를 압축한다.

[0356] 정제의 직경: 12mm.

[0357] 실시예 5: 활성 물질 50mg을 함유하는 캡슐제

[0358] 조성:

[0359] (1) 활성 물질 50.0mg

[0360] (2) 건조된 메이즈 전분 58.0mg

[0361] (3) 분말화된 락토스 50.0mg

[0362] (4) 스테아르산마그네슘 2.0mg

[0363] 160.0mg

[0364] 제조:

[0365] (1)을 (3)과 함께 분쇄한다. 상기 분쇄물을 (2)와 (4)의 혼합물에 격렬하게 혼합하면서 첨가한다. 상기 분말 혼합물을 캡슐 충진기에서 사이즈 3의 경질 젤라틴 캡슐제로 충진시킨다.

[0366] 실시예 6: 활성 물질 350mg을 함유하는 캡슐제

[0367] 조성:

[0368] (1) 활성 물질 350.0mg

[0369] (2) 건조된 메이즈 전분 46.0mg

[0370] (3) 분말화된 락토스 30.0mg

[0371] (4) 스테아르산마그네슘 4.0mg

[0372] 430.0mg

[0373] 제조:

[0374] (1)을 (3)과 함께 분쇄한다. 상기 분쇄물을 (2)와 (4)의 혼합물에 격렬하게 혼합하면서 첨가한다. 상기 분말 혼합물을 캡슐 충진기에서 사이즈 0의 경질 젤라틴 캡슐제로 충진시킨다.

[0375] 실시예 7: 활성 물질 100mg을 함유하는 쪼제

[0376] 조성:

[0377] 활성 물질 100.0mg

[0378] 폴리에틸렌글리콜(M.W. 1500) 600.0mg

[0379] 폴리에틸렌글리콜(M.W. 6000) 460.0mg

[0380] 폴리에틸렌소르비탄 모노스테아레이트 840.0mg

[0381] 2,000.0mg